

**Histamín, antihistaminiká,
serotonín, antiemetiká**

Lokalizácia: - zásobné granulá mastocytov a bazofilov
- viazaný s heparan sulfátom a kyslým proteínom

Mastocyty a bazofily - v rôznom pomere zastúpené vo všetkých tkanivách s preferenciou miest najviac exponovaných vonkajším škodlivinám

- horné a dolné dýchacie cesty
- GIT
- koža

Niektoré neuróny v CNS a PNS

Podnety pre uvoľnenie histamínu:

- žiarenie, alergény (IgE) - I. typ
- liečivá: - morfín, kodeín, tubokurarín
- začínajúca zápalová reakcia

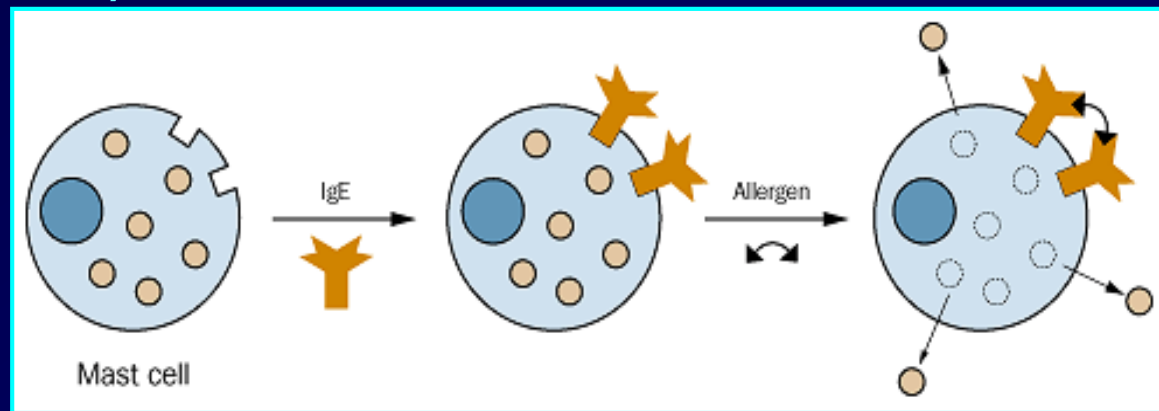


Uvoľnenie histamínu

Imunologicky sprostredkované uvoľnenie

2 stupne:

- 1-** Expozícia antigénu \Rightarrow tvorba protilátok (typ IgE) špecifických pre daný antigén. Väzba protilátok na mastocyty
- 2-** Následovná expozícia tomu istému antigénu \Rightarrow väzba antigénu a IgE na mastocytoch \Rightarrow krížová väzba IgE receptorov \Rightarrow uvoľnenie amínov (histamín, serotonín)



Klinický prejav vyvolaný účinkom mediátorov (kontrakcia hladkej svaloviny, vazodilatácia, zvýšená cievna permeabilita, bronchospazmus, edém, anafylaktická reakcia)

Neimunologicky sprostredkované uvoľnenie (chemické a mechanické)

- Niektoré liečivá (morfín, tubokurarín) môžu uvoľňovať histamín z mastocytov. Tento typ si nevyžaduje prechádzajúcu expozíciu.
- Pseudoalergická reakcia

Histamín

H₁- receptor; endotel, hladká svalovina (cievy, bronchy, maternica, GIT), CNS

H₂-receptor; žalúdočná sliznica, srdce, CNS

H₃- receptor; CNS, bronchy, GIT

H₄ - receptor; mastocyty, eozinofily, dendriticke bunky, T lymfocyty

The different histamine receptors

	Location	Type of receptor	Effect	Treatment
H ₁	Throughout the body, specifically in smooth muscles, on vascular endothelial cells, in the heart and the CNS	G-protein coupled, linked to intercellular Gq, which activates phospholipase C	Mediate an increase in vascular permeability at sites of inflammation induced by histamine	Allergies, nausea, sleep disorders
H ₂	In more specific locations in the body mainly in gastric parietal cells, a low level can be found in vascular smooth muscle, neutrophils, CNS, heart, uterus	G-protein coupled, linked to intercellular Gs	Increases the release of gastric acid	Stomach ulcers
H ₃	Found mostly in the CNS, with a high level in the thalamus, caudate nucleus and cortex, also a low level detected in small intestine, testis and prostate.	G-protein coupled, possibly linked to intercellular Gi	Neural presynaptic receptor, may function to release histamine	Menier disease
H ₄	They were discovered in 2000. They are widely expressed in components of the immune system such as the spleen, thymus and leukocytes.	Unknown, most likely also G-protein coupled	Unknown	In addition to benefiting allergic conditions, research in the H4 receptor may lead to the treatment of autoimmune diseases. (rheumatoid arthritis)

Kardiovaskulárny systém

□ Stimulácia H_1 -receptorov:

- vazodilatácia malých arteriol a kapilár, zvýšenie permeability cievnej steny ⇒ pokles TK, reflexný vzostup tepovej frekvencie, tvorba edémov

□ Stimulácia H_2 -receptorov v srdci ⇒ zvýšená kontraktilita, zrychlenie aktivity pacemakerov

Hladká svalovina bronchov

Stimulácia H₁-receptorov ⇒ bronchokonstrikcia

Žalúdočná sliznica

Stimulácia H₂-receptorov parietálnych buniek ⇒ mohutná stimulácia sekrécie žalúdočnej kyseliny, v menšej miere aj sekrécia pepsínu

Hladká svalovina GIT-u

Stimulácia H₁-receptorov ⇒ kontrakcia hladkej svaloviny čreva

Hladká svalovina maternice

Stimulácia H₁-receptorov ⇒ kontrakcia

Nervové zakončenia

Stimulácia H₁-receptorov ⇒ pôsobenie na nervové zakončenia, ktoré sprostredkujú bolesť a svrbenie (napr. urtika pri bodnutí hmyzom)

urtika



- **Stimulácia H₃-receptorov** - uvoľňuje neurotransmitery, zabraňuje excesívnej bronchokonstrikcii, inhibuje sekréciu kyseliny v žalúdku
- **Stimulácia H₄-receptorov** - chemotaxia eozinofilov, mastocytov, a dendritických buniek, uvoľnenie LTB₄, pruritus

Účinky histamínu (fyziologické)

Zdroj	Receptor	Lokalizácia receptorov	Efekt
ECL – bunky v žalúdku	H ₂	Oxyntické bunky v žalúdku	1. Sekrécia HCl
Mozog (histaminergické neuróny – bunky v hypotalame a axóny rozšírené vo všetkých častiach mozgu)	H ₁ a H ₂	Postsynaptické neuróny vo všetkých oblastiach mozgu	1. Stimulácia 2. Pokles apetítu
	H ₃	Presynaptické histaminergické neuróny v mozgu	1. Zvýšenie bdelosti 2. Modulácia uvoľňovania iných neurotransmiterov

Účinky histamínu (patofyziologické)

Zdroj	Receptor	Lokalizácia receptorov	Efekt
Mastocyty	H ₁	Hladká svalovina	1. Bronchokonstrikcia 2. Kontrakcia GIT
	H ₁	Endotel	1. Vazodilatácia 2. Cievna permeabilita - edémy
	H ₁	Zakončenia senzorických nervov	1. Bolesť a svrbenie
	H ₂	Hladká svalovina ciev (iba vysoké dávky)	1- Vazodilatácia
	H ₄	Imunitné bunky (napr. eozinofily)	1. Chemotaxia

Klinické prejavy uvoľnenia histamínu (alergická rinitída)

- IgE-sprostredkovaná hypersenzitivita zodpovedná za alergickú rinitídu a akútnu urtikú
- Alergén napr. peľ
 - Degranulácia mastocytov, uvoľnenie histamínu
 - Stimulácia H₁ receptorov – vazodilatácia, permeabilita, edémy
 - Opuch nosovej sliznice - pocit upchatého nosa
 - Svrbenie, kýchanie, sopleňenie, slzenie – kombinovaný účinok H, PG a LT

Histamín a anafylaktická reakcia

- Systémová degranulácia mastocytov ako výsledok hypersenzitívnej reakcie na bodnutie hmyzom, podanie ATB (PNC), potravu (orechy)
- Masívne uvoľnenie histamínu spôsobuje:
 - Globálnu vazodilatáciu
 - Hypotenziu
 - Edémy
 - Ťažkú bronchokonstrikciu a edém hrtana

Smrt' v priebehu niekoľkých minút !!!!!

Adrenalín + glukokortikoidy

BLOKÁDA ÚČINKU HISTAMÍNU

inhibícia syntézy mediátora

glukokortikoidy

inhibícia uvoľňovania mediátora

kromoglykát a nedokromil sodný, omalizumab

inhibícia na úrovni receptorov

H₁, H₂ a H₃ antihistaminiká

inhibícia na úrovni orgánovej

adrenalin – histamin – anafylaktická r.

H₁ Antihistaminiká

3 generácie

1. generácia

Difenhydramín

Prometazín

2. generácia

Loratadín

Cetirizín

3. generácia

Levocetirizín

Deslortadín

Hlavný rozdiel v NÚ

1. generácia – sedatívne

2. a 3. generácia – nesesdatívne

H₁-LYTIKÁ I. GENERÁCIE

- kompetitívne antagonisty na H₁ receptoroch
- ⇒ **inhibujú cievnu odpoveď na histamín vrátane zvýšenej permeability (tvorba edémov),
NEOVPLYVŇUJÚ SYMPTÓMY ŠOKU!!!!**
- ⇒ **tlmivý efekt na CNS** ⇒ interakcie (u detí sa môže prejavit' kvalitatívne odlišná reakcia - stimulácia až excitácia CNS, klinicky ako zášklby až kŕče)
- ⇒ **antiemetické a antivertiginózne** (vracanie a závrate)
- ⇒ **antimuskarínové účinky** – zníženie sekrécie slizníc – liečba rinitíd

Farmakokinetika

- rýchla absorpcia z GIT
- receptory ovplyvnené do 1/2 hod po podaní
- metabolizované v pečeni
- vylučovanie obličkami

Novšie látky I. generácie – dlhší $t_{1/2}$ (12-24 hod) - profylaxia

Indikácie

- **symptomatická terapia alergických ochorení** alergické rinitídy (napr. senná nádcha); urtika, Quinckeho edém, liekové a potravinové alergie
- **adjuvans pri terapii anafylaktických reakcií**
- **profylaxia pri desenzibilizačnej terapii**
- **pruritus rôzneho pôvodu** - napr. alergické a nealergické svrbivé dermatózy, pruritus pri infekčných ochoreniach s vyrážkou – kiahne, osýpky

- **bodnutie hmyzom**
- **kinetózy** - vertigo, tinnitus, Morbus Meniér, migréna
- **nauzea a vomitus** rôznej etiológie (mimo organických poruch GIT)
- **nespavosť**

Nežiaduce účinky

-sedatívny účinok - útlm psychomotorickej činnosti,
⇒ znížená schopnosť viesť motorové vozidlá

-fotosenzitivita – miestna reakcia

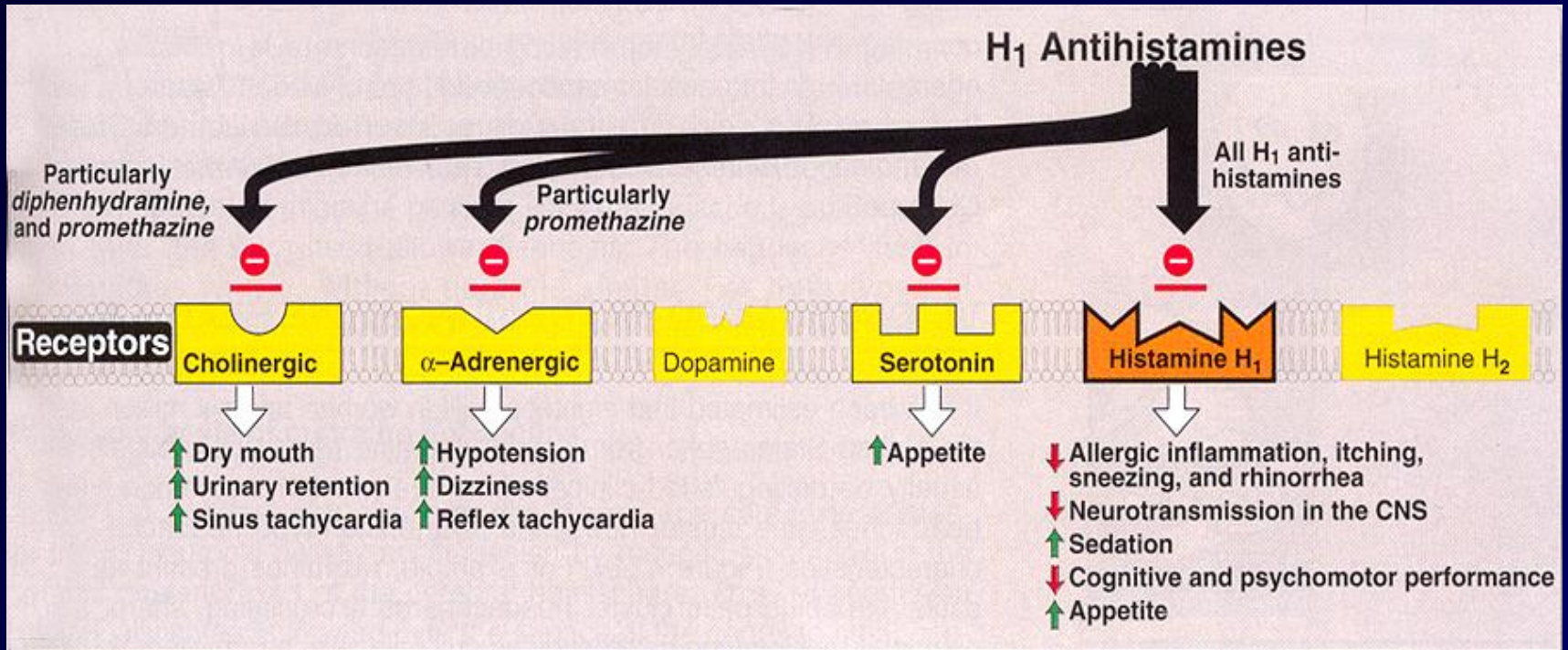
-antimuskarínové účinky (sucho v ústach, nejasné videnie, retencia moču a pod.)

- predĺženie QT intervalu - tento proarytmogénny efekt je potencovaný súčasným podaním erytromycínu resp. chinidínu

		doba účinku (hod)	sedatívny účinok	jednotlivá * dávka (mg)
difenhydramín		6	±	50
embramín		6	+	25-50
prometazín		20	+++	10-20
cyproheptadín		5	+	4
bisulepin		7	+	2
dimetinden		7	+	1-2
azatadín		12	+	1-2
klemastin		12	±	1
moxastin			+	

* jednotlivá dávka pre dospelých

1. generácia H₁ antagonistov



- Malá špecificita

H₁- antagonisty II. GENERÁCIE

- minimálne sedatívne účinky

- predĺžené H₁ lytické účinky

		doba účinku (hod)	sedatívny účinek	jednotlivá dávka (mg)
terfenadín	LOTANAX 60 tab TELDANE tab	12	0	60
astemizol	HISMANAL tab, susp	24	0	10
cetirizín	ZYRTEC tab, gtts	24	0	10
loratidín	CLARITIN tab, sir	24	0	10

- Kardiotoxicita; deregistrované

H₁- antagonisty II. generácie

- Novšie liečivá s vyššou selektivitou pre periférne H₁-receptory zapojené do alergických reakcií
- Poskytujú rovnaký terapeutický účinok s menšími NÚ
- Sú menej lipofilné ako 1. generačné antihistaminiká – neprechádzajú ľahko cez BBB
- Majú aj protizápalový účinok – výhoda pri zápale dýchacích ciest na alergickom podklade

H₁- antagonisty II. generácie

- Pokles penetrácie do CNS je spôsobený:
 - Ionizované pri fyziologickom pH
 - Vysoká väzba na albumíny, menej difúzie do CNS
- NÚ:
 - Kardiotoxicita pri vyšších dávkach
 - Ventrikulárne dysrytmie (terfenadin a astemizol - deregistrované)

- **Loratadín** – dlhodobý účinok
- **Cetirizín** - Symptomatická liečba alergickej rinitídy (sezónnej a celoročnej), pridruženej alergickej konjunktivitídy a liečba chronickej idiopatickej urtikárie.
- **Deregistrované**
- **Terfenadín** – v 1990 bol stiahnutý z praxe pre zvýšené riziko vzniku dysrytmií
- **Astemizol** – vo väčšine krajín stiahnutý pre závažné interakci s erytromycínom a grapefruitovým džúsom

3. generácia H₁-antagonistov

- Odvodené od 2. generácie antihistaminík
- Sú to buď aktívne enantioméry alebo metabolity 2. generácie so zvýšenou účinnosťou a zníženými NÚ

Levocetirizín

- aktívny enantiomér cetirizínu
- Nemetabolizuje sa – menšie riziko možných interakcií
- Neprechádza cez BBB, nspôsobuje klinicky významnú ospalosť
- Redukuje astmatické záchvaty u detí až o 70%

3. generácia H₁-antagonistov

Desloratadín

- aktívny metabolit loratadínu
- na zmiernenie príznakov spojených s:
 - alergickou rinitídou
 - chronickou idiopatickou urtikáriou

Fexofenadín

- alternatíva k terfenadínu
- účinnejší a bezpečnejší
- Zmiernenie symptómov spojených so sezónnou alergickou nádchou

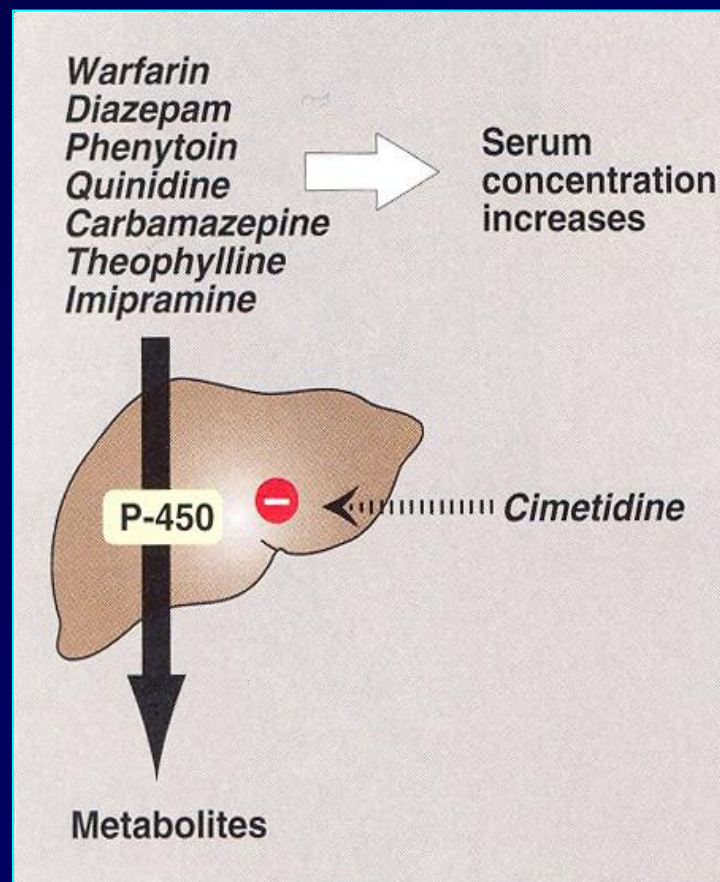
1. vs 2. generácia

- 1. - výhody
 - Akútne použitie je lacné
 - Anticholinergický účinok je výhodou pri výtoku z nosa pri alergickej rinitíde
- 2. - výhody
 - Pre dlhodobé použitie pre chýbajúci sedatívny účinok
 - U pacientov, u ktorých je potrebná bdelosť - vodiči

H₂-antihistaminiká

-zníženie sekrécie HCl - terapia vredovej choroby, refluxná ezofagitída, Z-E syndróm
famotidín, ranitidín

Interakcie cimetidínu



H₃-antihistaminiká

- **betahistín**
- slabý H₁-agonista, silný H₃ –antagonista v CNS (presynaptické)
- vazodilatácia vo vnútornom uchu ⇒ zlepšenie kochleovestibulárneho prekrvenia ⇒ ústup závratí a tinnitu; indikovaný aj terapii Menierovej choroby

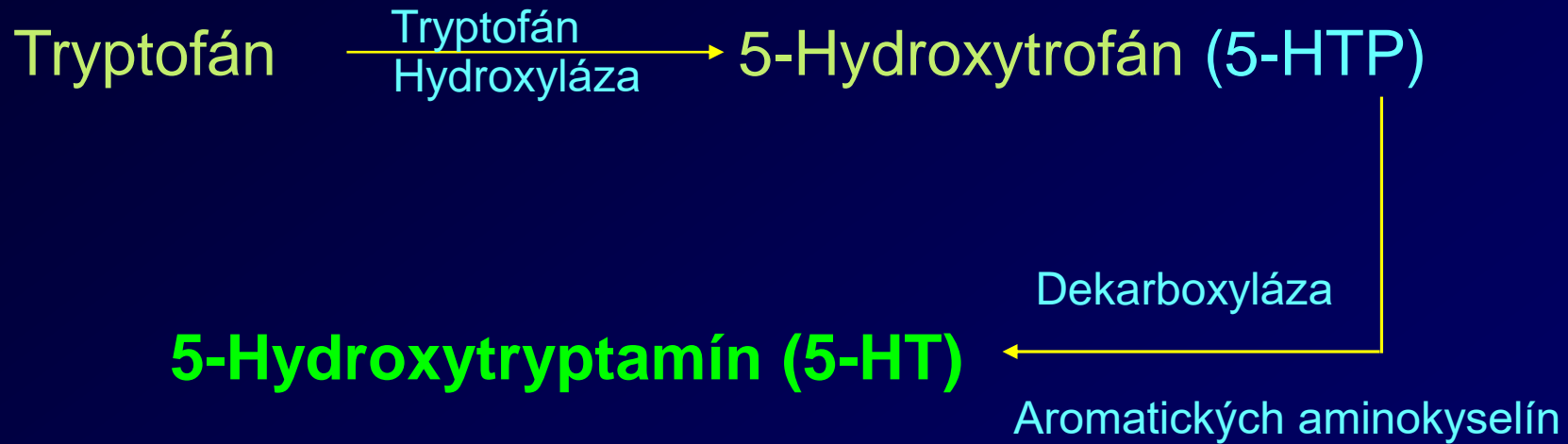
Budúcnosť antihistaminík

- Bude pokračovať štúdium protizápalových účinkov 2. generácie antihistaminík – možné využitie ako alternatívy ku kortikosteroidom v terapii alergických zápalov dýchacích ciest
- Bude pokračovať výskum H_4 -receptorov a ich možnom využití v terapii autoimúnnych ochorení
- Syntéza nových, účinnejších a bezpečnejších antihistaminík

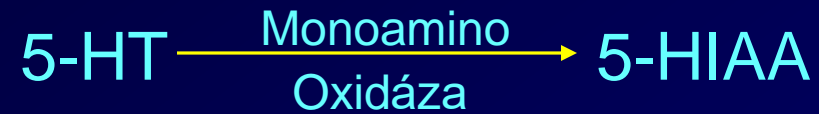
Serotonín (5- hydroxytryptamín, 5-HT)

- **syntetizovaný z tryptofánu**
- **v organizme je rýchlo metabolizovaný**
- **Lokalizácia:**
GIT, trombocyty
bronchy, NS

Syntéza



Metabolizmus



5-HIAA: 5-hydroxyindoloctová

KVS - **vazokonstrikcia** priamym pôsobením na cievnu stenu (pľúca, obličky)

- **vazodilatácia** - kostrové svalstvo, srdce (cez NO)

GIT - **zvýšený tónus hladkého svalstva**

- **stimulácia peristaltiky**

Bronchy - **konstrikcia**

Nervový systém - ovplyvnenie spánku, bolesť, termoregulácia, psychické procesy, regulácia TK (bradykardia, hypotenzia)

5-HT Receptory

receptor	5-HT1	5-HT2	5-HT3	5-HT4	5-HT5	5-HT6	5-HT7
podtyp	5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT1D, 5-HT1E, 5-HT1F	5-HT2A, 5-HT2B, 5-HT2C	5-HT3A, 5-HT3B		5-HT1A, 5-HT1B		
signalizácia	cAMP↓	IP3↑	ion channel	cAMP↑	cAMP?	cAMP↑	cAMP ↑

AGONISTY SEROTONÍNU

Sumatriptan, zolmitriptan, naratriptan

- agonisty 5-HT_{1B/1D} receptorov
- vazokonstrikčné účinky na dilatované kraniálne cievy
- inhibícia uvoľňovania neuropeptidov z perivaskulárnych trigeminálnych zakončení
- terapia migrény
- NÚ: nauzea, vracanie, únavnosť, vertigo

ANTAGONISTY SEROTONÍNU

cyproheptadín

- antagonist 5-HT, H, M
- terapia alergie (hmyz, potraviny, liečivá)
- profylaxia migrény
- zníženie motility GIT

ketanserín

- zníženie agregácie trombocytov
- inhibícia alfa receptorov (zníženie TK)
- zlepšenie reologických vlastností - terapia vredov predkolenia, dekubitov

ANTAGONISTY SEROTONÍNU

ondansetron, granisetron, tropisetron

- významné antiemetiká (cytostatiká, rádioterapia)

pizotifen, pipetiaden

- profylaxia migrény, bolesti hlavy
- sedácia
- zvýšenie chuti do jedla

ANTIEMETIKÁ

PRÍČINY VRACANIA

- 1. Stimulácia nervových zakončení v žalúdku a duodéne (hypertonický roztok NaCl)
- 2. Stimulácia vagových zakončení v hltane (stomatológia)
- 3. Lieky (antineoplastiká), endogénne emetické substancie (radiačné poškodenie), infekcie
- 4. Rôzne stimuly senzorických nervov viscerálnych orgánov (poškodenie semenníkov, maternice)
- 5. Zvýšenie intrakraniálneho tlaku
- 6. Emočné a psychické faktory, zápachy
- 7. Endokrinné faktory (ranné nevoľnosti) ⇒ zvýšená koncentrácia estrogénu v chemorecepčnej zóne
- 8. Migréna

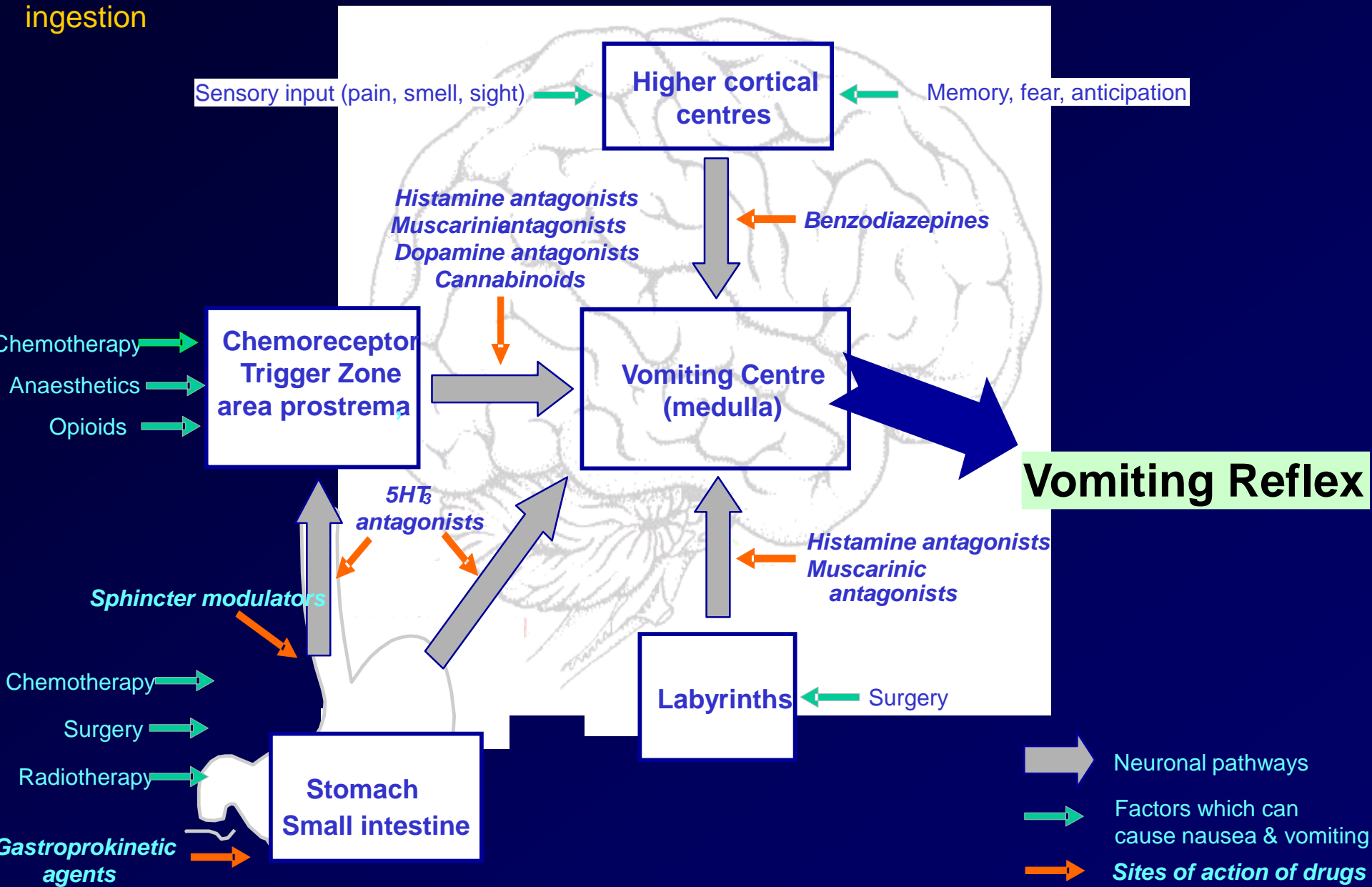
Patofyziológia vracania

Centrum pre vracanie prijíma impulzy z:

- Chemorecepčná zóna
 - D, 5-HT, substancia-P
- Vestibulárny aparát
 - ACh, H
- N. vagus
 - 5-HT
- Mozgová kôra
 - D, 5-HT

Antiemetics

Vomiting :The act of vomiting and the sensation of nausea that accompanies it are protective reflexes that serve to rid the stomach and intestine of toxic substances and prevent their further ingestion



Neurotransmitery

- **acetylcholín**
- **noradrenalín**
- **dopamín**
- **serotonín**
- **histamín**
- **glutamát**
- **GABA**
- **ATP**
- **substancia P**
- **endorfíny**

Antagonisty H-receptorov

- preventívne
- vrchol antiemetického účinku - 4 h po podaní (až 24 h)
- **promethazín, betahistín** - Menierova choroba
- **moxastín** - kinetózy

Antagonisty M-receptorov

- **skopolamín**
- **kinetózy**
- **transdermálna aplikácia**

Antagonisty D-receptorov

- **fenotiazíny** (chlórpromazín, prochlórperazín)
- tiethylperazín - jedine ako antiemetikum
- chemorecepčná zóna
- **Indikácie**
vomitus a nauzea, urémia, radiácia, kinetózy, akútna virová gastroenteritída, pooperačné vracanie, - antineoplastická chemoterapia, hyperemesis gravidarum (tiethylperazín)
- **metoklopramid** - podobný fenotiazínom
urémia, radiácia, akútna virová gastroenteritída

Antagonisti 5-HT₃- receptorov

- ondansetron, granisetron, tropisetron
- liečba nevoľnosti a vracania spôsobených cytotoxickou chemoterapiou a rádioterapiou a na prevenciu a liečbu pooperačnej nevoľnosti a vracania
- NÚ: bolesť hlavy, pocit tepla alebo sčervenanie, zápcha

Kortikosteroidy

Mechanizmus: pravdepodobne potlačením peritumorálneho zápalu a syntézy PG

Indikácie: zvýšenie účinnosti setronov pri chemoterapiou indukovanom vracaní

Dexametazón - aktútne a oneskorené vracanie pri chemoterapii

Benzodiazepíny

Indikácie:

Pred aplikáciou chemoterapeutík – potlačenie anticipatórneho vracania alebo vracania spôsobeného strachom

Kanabinoidy

(Dronabinol)

Mechanizmus: **neznámy**

Indikácie: prevencia chemoterapiou indukovaného
vracania

NÚ:

Eufória, dysfória, sedácia, halucinácie, tachykardia,
palpitácie, ortostatická hypotenzia

Antagonisty NK1-receptorov

- **aprepitant** - selektívny antagonistá substancie P na neurokinín 1 (NK₁) receptoroch ⇒ interferencia so SP, ktorá stimuluje nauzeu a vomitus

- **indikácie**

Prevenčia akútneho a oneskoreného vracania pri chemoterapii

Chemoterapiou indukované vracanie

Akútne	Opozdené	Anticipované
Najvyššia intenzita 2-6 h po aplikácii chemoterapeutika	Najvyššia intenzita 48-72h. Najčastejšie pri cisplatine, karboplatine, cyklofosfamide, doxorubicíne	Po predchádzajúcej zlej skúsenosti s chemoterapiou 10-60% incidencia

Emetogénny potenciál antineoplastík

EMETOGENIC POTENTIAL	TYPICAL AGENTS	DEFINITION
High	Cisplatin Dacarbazine Nitrogen mustard	Emesis in nearly all patients
Moderate	Carboplatin Anthracyclines Cyclophosphamide Irinotecan	Emesis in >70% of patients
Low	Mitoxantrone Taxanes	Emesis in 10%–70% of patients
Minimal	Hormones Vinca alkaloids Bleomycin	Emesis in < 10% of patients

Akútna nauzea a vracanie

Emetic risk group	Antiemetics
High	Serotonin antagonist + dexamethasone + aprepitant
Anthracycline + Cyclophosphamide (AC)	Serotonin antagonist + dexamethasone + aprepitant
Moderate (other than AC)	Serotonin antagonist + dexamethasone
Low	Dexamethasone
Minimal	No routine prophylaxis

The Antiemetic Subcommittee of MASCC. Ann Oncol 2006;17:20-28.

ESMO Minimum Clinical Recommendations. Ann Oncol: in press.

Opozdená nauzea a vracanie

Emetic risk group	Antiemetics
High	Dexamethasone + aprepitant
Anthracycline + Cyclophosphamide (AC)	Aprepitant or dexamethasone
Moderate (other than AC)	Dexamethasone A serotonin antagonist may be used as an alternative
Low	No routine prophylaxis
Minimal	No routine prophylaxis

The Antiemetic Subcommittee of MASCC. Ann Oncol 2006;17:20-28.

ESMO Minimum Clinical Recommendations. Ann Oncol: in press.