

Obecná alergologie, (alergie, „nealergie“, alergeny, lčba alergií a alergické stavy)



MUDr. Jiří NEVRLKA

Poliklinika Zahradníkova 2/8 BRNO
ambulance pro alergologii a klinickou imunologii

Alergie - pojem

- neadekvátní reakce imunitního systému typu zánětu na jinak neškodnou cizorodou látku (alergen), **má objektivní i subjektivní složku**:
 - **objektivně** jsou známky poškození některých orgánů (sliznice nosu, spojivky, kůže, bronchy, ...)
 - **subjektivně** jsou nepříjemně vnímané poruchy funkce takto postižených orgánů
 - **Alergik = pacient s klinickými příznaky reakce přecitlivlosti navozené imunolog. mechanismy.**
- 
- Alergie ≠ pozitivita v testech na alergeny !!

Alergie - pojem imunopatologické reakce

- **Reakce I. typu - mediovaná protilátkami IgE, časný typ**
 - vyjádřena u osob s atopickou reaktivitou
 - nejčastější typ alergie (alergie v užším smyslu)  **Alergolog**
 - inhalační alergie, alergie hmyzí jed, anafylaxe, (atopická dermatitida).
 - **Reakce II. typu - mediovaná non IgE protilátkami**
 - cytotoxické protilátky, např. transfúzní reakce x blokující protilátky, např. myastenia gravis x stimulační protilátky, např. Graves-Basedowova choroba
 - **Reakce III. typu - mediovaná imunokomplexy IgG-Antigen**
 - některé autoimunity (SLE), sterilní následky infekcí (streptokok), ..
 - alergii podobná onemocnění, např. sérová nemoc, farmácká plic
 - **Reakce IV. typu - mediovaná buňkami (antigen specif. T-lymfocyty)**
 - přecitlivělost oddáleného typu, např. granulomy, roztroušená skleróza
 - cytotoxická buněčná reakce, např. akutní reakce trá  **Alergolog?**
 - reakce na cizí těleso, např. silióza
 - některé alergie pozdního typu, např. kontaktní dermatitida, non IgE atopická dermatitida, většina potravinových a polékových alergií
- pozdní typ**

Alergie - pojem

„nepravé alergie a pseudoalergie“

- **IgE non dependentní alergie (pozdní typ)**
 - reakce nezprostředkovaná IgE, ale Ag-specif. T-lymfocyty
 - ✓ navazující na IgE mechanismus .. např. potraviny, alergie na lepek
 - ✓ dominantní mechanismus .. např. kontaktní alergeny, léky, celiakie
- **Zkřížená reaktivita:**
 - reakce na antigeny strukturálně podobné reálnému alergenu
 - ✓ v rámci druhově příbuzných antigenů .. např. trávy a obilí
 - ✓ mezi druhově odlišnými antigeny .. např. jablko - bříza

Alergie - pojem

- **IgE**
- reakce
- ✓ navazující na IgE mechanismus
- ✓ dominantní mechanismus
- **Zkřížená reaktivita:**
- reakce na antigeny strukturálně podobné reálnému alergenu
- ✓ v rámci druhově příbuzných antigenů
- ✓ mezi druhově odlišnými antigeny

„Klasické“ zkřížené alergie (OAS)

- Orální alergický syndrom ... oral allergy sy (OAS)
- Pylové potravinový syndrom ... pollen food sy (PFS)

Projevy: dráždění úst, pára, jazyka či rtů
→ pocit stažení hrdla, otok rtů, nosní projevy
→ angioedém, dušnost až anafylaxe

ALERGEN ZKŘÍŽENÉ REAGUJÍCÍ POTRAVINY

ALERGEN	ZKŘÍŽENÉ REAGUJÍCÍ POTRAVINY
Břizový pyl	Jablko, lískový a vlašský oříšek, celer a mrkev, peckoviny, syrové brambory, kiwi, med, ...
Travní pyl	Syrové rajské jablčko, obiloviny (pšenice, žito), ...
Pyl ambrózie	Vodní meloun, ananasový meloun, banán, med, ...
Pyl pelyňku	Celer a mrkev, hořčice, koření (helminěk, anýz, kari), ...
Latex	Banány, kiwi, avokádo, kaštan, brambora, peckovité ovoce, ...
Roztoči	Koryši, měkkýši, ...

Alergie - pojem

„nepravé alergie a pseudoalergie“

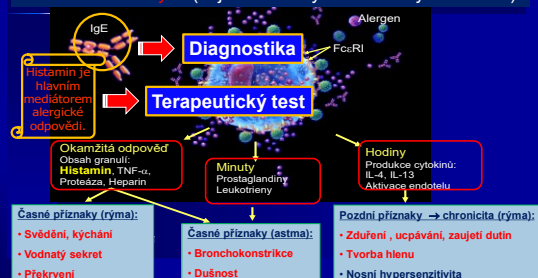
- **IgE non dependentní alergie (pozdní typ)**
 - reakce nezprostředkovaná IgE, ale Ag-specif. T-lymfocyty
 - ✓ navazující na IgE mechanismus .. např. potraviny, alergie na lepek
 - ✓ dominantní mechanismus .. např. kontaktní alergeny, léky, celiakie
- **Zkřížená reaktivita:**
 - reakce na antigeny strukturálně podobné reálnému alergenu
 - ✓ v rámci druhově příbuzných antigenů .. např. trávy a obilí
 - ✓ mezi druhově odlišnými antigeny .. např. jablko - bříza
- **Histaminoliberace:**
 - „pseudoalergická“ reakce při vystavení některým faktorům (např. potravinám a lékům), které:
 - ✓ obsahují ve velkém množství **histamin** (či jiné biogenní aminy)
 - ✓ nebo mající schopnost vyvolat jeho uvolnění v těle
 - ✓ zejména při nedostatku degradačních enzymů (**diaminooxidáza**).

Alergie - pojem „alergii podobné reakce“

- **Hypersenzitivita** (v širším smyslu):
 - nadměrná nepřiměřená reaktivita imunitního systému na určitý zevní stimul v dávce, která u normálních osob zůstává bez odezvy. → oproti alergii typicky faktory „nebiologické“: **faktory chemické** (smog, těkavé látky,...), **fyzikální** (chlad, slunce,...), **mechanické** (smog), **námaha**.
- **Intolerance**:
 - nadměrná nepřiměřená reaktivita neimunitní na určitý zevní stimul, který u normálních osob zůstává bez odezvy.
 - **Specifikovatelná**: **potraviny** (laktózová intolerance,...), **léky** (ACEI intolerance,...)
 - **Nespecifikovatelná**: **potraviny** (intolerance lepku III. typ,...) **léky** („jsem alergická na všechny léky“,...)

Alergie – pojem

Alergický zánět: komplexní proces s účastí různých faktorů **humorálních** (protilátek IgE a zánětlivých mediátorů) + **faktorů buněčných** (zejména různých klonů bílých krvinek).



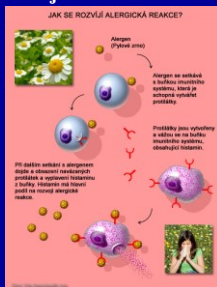
Alergie – pojem

- aby došlo v organismu k rozvoji alergie, musí být splněny určité **předpoklady** ve vzájemném vztahu:

- ➔ **genetická predispozice (atopie)**
- ➔ **senzibilizace** vůči alergenům
- ➔ **působení dalších nespecifických adjuvantních vlivů** např. infekcí, znečištění, stravy, stresu, ...

Časový sled rozvoje alergie

- ✓ Genetická predispozice
- ✓ **Senzibilizace** (asymptomatická)
- ✓ Rozvoj alergického zánětu
- ✓ **Klinická manifestace**



Alergie - předpoklady

➢ Anamnéza osobní x rodinná:

- riziko vzniku alergie 1. typu :

- Sourozenec atopik 30%
- Jeden z rodičů atopik 40%
- Oba rodiče atopici 50%
- Oba rodiče stejná alergie 70%

➢ Nepřímé známky:

- Celkové protilátky třídy IgE (atopie)
- Eosinofilie v KO, (ve sputu, ve výtěru z nosu)
- ECP - eosinofilní kationický protein
- eNO – exhalovaný oxid dusnatý

Příčinné alergy



ALERGEN = substance, schopná navodit alergickou reakci.

Příčinné alergy

- 1) Vzdušné alergy (aeroalergy) **Alergolog !**

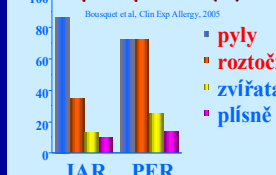
➢ „sezonní“:

- pyl
- venkovní plísň

➢ „nonsezonní“

- (interiérové, „domácí prach“)
- roztoči
- plísň
- zvířata
- další – šváb, latex, tabák...

Alergenní senzibilizace - podíl pacient (%)



- 2) Hmyzí jed 3) Potraviny 4) Léky **Alergolog ?**

→ vždy u anafylaxe

- 5) Kontaktní alergy

(kosmetika, chemie, kovy, ...) **Dermatolog** (epikutánní testy)

Alergeny – pyly - prevence

- Omezte pobyt venku (v přírodě) v době maxima alergizujících pylů v ovzduší (sezona, suché větrné dny, odpolední hodiny).
- pylová informační služba: <http://www.pylovasluzba.cz>



- Noste sluneční brýle.
- Při jízdě autem zavírejte okénka.
- Sekání trávníku a luk přenechejte někomu jinému.
- Po návratu se osprchujte, umyjte si vlasy a převlečte se.
- Větrejte mimo pylová maxima (v noci, po dešti, brzo ráno).
- Pravidelně doma vysávejte (HEPA filtr).
- Zvažte protipylové sítě do oken.

Příčinné alergenpy - pyly

- obsah ve vzduchu kolísá podle vegetačního období a vegetačních podmínek (teplo, vlhko) příslušných druhů rostlin
- po dešti a za ochlazení obvykle nižší zátěž
- pylová zrna některých druhů dosahují desítky km
- dominantní pylové alergenpy – „trojí sezona“:

✓ **jarní (II - V, max. IV) – jívovité stromy (břiza, liska, ..)**



✓ **letní (IV - IX, max. VI) – trávy a obiloviny**

✓ **pozdě letní (VII - X, max. VIII) – byliny (pelyněk, ambrosie, ..)**

Příčinné alergenpy - roztoči



- mikroskopičtí členovci, cca 1/3 mm
- živí se biologickým odpadem /kožní částečky/
- alergizují i jen částečky mrtvých roztočů a výměšky
- rychle sedimentují (alergizuje zviřený prach a blízky kontakt)
- vítají vlhko a pokojovou teplotu (lůžkoviny, topná sezona)
- hubení mrazem a teplem od 60 st.C

Alergenpy – roztoči - prevence

- Ošetřujte lůžko, resp. lůžkoviny a matrace!
- ✓ EBM – první volba: protirozt.potahy (Pristine, ..)
- ✓ Alternativa - umělé vlákno přepírané od 60stC (1x za 1-2t)

- Snižte vlhkost v bytě (větrejte).
- Nepřetápějte (ideální 18-20 st.C).
- Eliminujte rezervoáry roztočů



(plyšové hračky, zvířata, ptáci, koberce, závěsy).

- Zvažte použití akaricidních přípravků.
- Používejte vysavač s HEPA filtrem.



Příčinné alergenpy - plísň



- alergen domácího i venkovního prostředí
- vítají teplo a vlhko (venkovní typy – „deštivé léto a podzim“)
- senzibilizují hlavně neviditelné spóry
- venkovní typy: rody Alternaria, Cladosporium, ..
- domácí typy: rody Aspergillus, Penicillium, ..

Příčinné alergenpy - zvířata



- senzibilizují hlavně částečky pokožky, sliny a jiné výměšky – srst nemá jako alergen dominantní postavení!
- vysoká „ulpívatost“ na površích i prachových částicích (problém úklidu a přetváření v prostředí)
- variabilita ve stupni vnímavosti (mezi druhy, rasami, jedinci, pohlavím vč. kastrace, hygienou, ..)
- odlišit od roztočů, faktorů podestýlky, krmení atd.

Určení alergenů

- Koční testy**
 - IgE (časný) mechanismus:**
 - ✓ SPT (skin prick testy) .. aeroalerg., (hmyz, potraviny, léky)
 - ✓ IDT (intradermální testy) .. léky, (hmyz)
 - Buněčný (pozdní) mechanismus:**
 - ✓ Epikutánní testy .. kovy, kosmetika, ..
 - ✓ APT (atopy patch testy) .. léky, potraviny, (aeroalerg.)
- Krevní testy**
 - IgE (časný) mechanismus:**
 - ✓ sIgE (specifické IgE) .. aeroalerg., hmyz, potraviny, léky
 - .. komponentní (molekulární) rIgE diagnostika (AIT, zkřížené alergie)
 - ✓ BAT (test aktivace basofilů) .. léky, (hmyz, potraviny, aeroalerg.)
 - Buněčný (pozdní) mechanismus:**
 - ✓ experimentální

Určení alergenů

- Anamnéza**
 - „je min. půl diagnózy“
- Provokační testy**
 - **Potravinové:**
 - ✓ otevřené, (jednoduše zaslepené)
 - ✓ DBPCFC (dvojitě zaslepené placebem kontrolované)
 - **Lékové:**
 - ✓ ve vzestupné řadě (de facto rozšířený IDT)



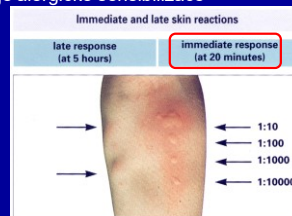
**Specializované
pracoviště**

Adresa, adresa	kontakt	kontakt
Alergologie, Interní gastroenterologická klinika, FN Brno Bohunice Žitavská 20, 602 00 Brno	MUDr. Bronislava Nováková, Ph.D.	tel: 522 233 251 - nepřímá konzultace, testing MDA mail: bronislava@brno.cz
Státní klinická nemocnice v alergologii, FNUSA, Brno Ošadníkův náhon 1, Brno	MUDr. Stan Pešek	tel: 545 102 121 mail: stan.pesek@fnusa.cz
Praha 15, 602 00 Brno	Doc. MUDr. Vojtěch Thom, Ph.D.	tel: 545 105 128 mail: vojtech.thom@brno.cz
Státní klinická nemocnice v alergologii, FN Hradec Králové Tobolkova 381, 500 03 Hradec Králové	MUDr. Irena Křiváňová, CSc. MUDr. Jakub Nováček, Ph.D.	tel: 465 533 771, 465 310, 465 533 781 mail: irena.krivanova@fnhr.cz mail: jakub.novacek@fnhr.cz
Státní nemocnice odborných nemocnic, FN Hradec Králové Tobolkova 381, 500 03 Hradec Králové	MUDr. Adela Šimková Doc. MUDr. Karel Elber, CSc.	adela.simkova@fnhr.cz, karel.elber@fnhr.cz tel: 465 533 389 - pouze telefonicky
Alergická klinika, Státní ústřední zdravotnická nemocnice Kladno Zlínova 148, 250 02 Kladno	MUDr. Jarmila Paprčková	tel: 321 736 418 mail: jarmila.paprczkova@seznam.cz
Ošadníkův náhon 1, Státní klinická nemocnice FN Olomouc	MUDr. Eva Hrdlová	mail: eva.hrdlova@fnol.cz, eva.hrdlova@fnol.cz
I.P. Praha 6, 772 20 Olomouc	MUDr. Martin Lábek	mail: martin.labek@fnol.cz
Státní klinická nemocnice v alergologii FN Plzeň Alšův Selský 60, 306 00 Plzeň	MUDr. Jana Hrdlová	tel: 377 103 369 - emailová k. myslivce@seznam.cz mail: hrdlova@hygien.cz
Laboratorní klinická nemocnice FN Klobouky, Vojtěchova Praha Koboučská 35, 100 34 Praha 10	Doc. MUDr. Petr Růžička, Ph.D.	tel: 267 162 517 - emailová mail: petr.ruzicka@fnklo.cz
Státní klinická nemocnice v alergologii FN Praha Václavská 58, 120 00 Praha 2	MUDr. Eva Vernerová	mail: eva.vernova@fnpraha.cz - lékařská emailová
Státní klinická nemocnice v alergologii FN Praha Václavská 58, 120 00 Praha 2	MUDr. Magdaléna Bajerová	tel: 261 362 322 mail: magdalena.bajerova@fnpraha.cz
Státní klinická nemocnice v alergologii FN Praha Václavská 58, 120 00 Praha 2	MUDr. Eva Dvořáková, CSc.	mail: eva.dvorakova@fnpraha.cz
Státní klinická nemocnice v alergologii FN Praha Václavská 58, 120 00 Praha 2	MUDr. Ivana Šedivá	mail: ivana.sediva@fnpraha.cz
Státní klinická nemocnice v alergologii FN Praha Václavská 58, 120 00 Praha 2	MUDr. Lenka Sedláčková	tel: 602 440 228 mail: lenka.sedlackova@fnpraha.cz
Státní klinická nemocnice v alergologii FN Praha Václavská 58, 120 00 Praha 2	MUDr. Stanislava Bajerová, MUDr. Hrdlová	mail: stanislava.bajerova@fnpraha.cz - pouze telefonicky
Státní klinická nemocnice v alergologii FN Praha Václavská 58, 120 00 Praha 2	MUDr. Dalibor Jiráň, CSc.	mail: dalibor.jiran@fnpraha.cz - lékařská emailová
Státní klinická nemocnice v alergologii FN Praha Václavská 58, 120 00 Praha 2	MUDr. Vladimír Řehák	mail: vladimir.rehak@fnpraha.cz
Státní klinická nemocnice v alergologii FN Praha Václavská 58, 120 00 Praha 2	MUDr. Zdeněk	mail: zdenek@fnpraha.cz

Příčinné alergy - určení

Koční /prick/ testy

- diagnostika alergie, resp. alergické sensibilizace
- event. sledování vývoje alergické sensibilizace
- **výhody:**
 - ✓ okamžitý výsledek
- **limity:**
 - ❖ není 100% senzitivita (aeroalergy 68-80%)
 - ❖ není 100% specifita (aeroalergy 50-71%)

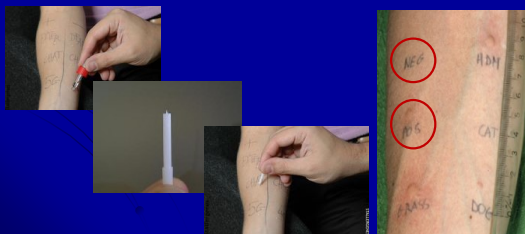


Čelákovská J, Ettlerová K, Ettler K, Vaněčková J. Čes.-slov. Derm. 2008; 83: 62-68.
Darsow U, Ring J. 4th ed. Springer-Verlag Berlin 2006, 391-399.

Příčinné alergy - určení

Koční /prick/ testy

- diagnostika alergie a konkrétní alerg. sensibilizace
- event. sledování vývoje alergické sensibilizace



Příčinné alergy - určení

Koční /prick/ testy

Kontraindikace, resp. neprovedení:

- akutní horečnaté onemocnění
- exacerbace alergického onemocnění
- dermatitidy (v oblasti vyšetření)
- systémová reakce po testaci
- těhotenství
- užití některých typů léků:
 - antihistaminika p.o. ... 3 až 10 dnů podle typu
 - lokální KS v místě testace ... až 3 týdny
 - systémové KS ... zejména dávky ekv. 20+mg prednizonu denně
 - hydroxyzin (Atarax) ... 4 dny, tricyklická antidepresiva ... 2 týdny



Cook J. Allergy Clin Immunol 1973;51:71-7. Rao KS J. Allergy Clin Immunol 1988;82:752-7
Miller J. J. Allergy Clin Immunol 1989;84:995-99. Slott RJ. Allergy Clin Immunol 1974;554:229-34

Příčinné alergený - určení

Specifické laboratorní vyšetření

- **Specifické IgE, event. TAB** (test aktivace basofilů)
- **výhody:**
 - ✓ možnost provedení za kontraindikace prick testů
 - ✓ širší spektrum alergenů (vzdušné, potravinové, hmyz, ..)
 - ✓ **bezpečnost**
- **limity:**
 - ❖ není 100% senzitivita (aeroalergený 60-90%)
 - ❖ není 100% specifická (aeroalergený 85-95%)



Spilčák V., Panzner P. et al., Alergologie 2004; Galin: 117

Obecná léčba alergií



Alergie - řešení

Léčba alergie (základní schéma):

Stupeň 3

Stupeň 2

Stupeň 1

SIT (specifická imunoterapie)



pouze alergolog

Farmakoterapie (kontrola zánětu):

- ✓ **H1 antihistaminika nesedativní**
- ✓ **Topické kortikoidy** (nosní, inhalační, kožní)
- ✓ **(Antileukotrieny)**

Eliminace alergenů, kontrola prostředí, režimová opatření, adjuvantní medikace

Alergie – řešení - AIT

AIT - specifická (alergenová) imunoterapie:

- **mechanismus účinku:** snížení atopické reaktivity („přeladění“ imunitní odpovědi od typu TH2 /atopické/ na TH1 /normální/) → **alternativní léčba (a prevence) ovlivňující příčinu alergie.**
- preparáty sublinguální: STALORAL 300, ORALAIR, GRAZAX
- preparáty injekční: PHOSTAL, ALUTARD, POLLINEX
- **limity:**
 - ✓ spolupráce pacienta při léčbě
 - ✓ dlouhodobost podávání (+ postupný nástup efektu)
 - ✓ otázka přetrvávání efektu po ukončení léčby
 - ✓ **preskripční omezení, náklady**

Alergie – řešení – AIT výhody

- AIT má dlouhotrvající účinnost, efekty AIT přetrvávají i po jejím ukončení.
Durham SR. et al. N Engl J Med 1999; 341: 468-75.
Cools M. et al. Allergy 2000; 55:69-73.
- AIT je prevencí vývoje od monosenzibilizace k alergenové polyvalentní senzibilizaci.
Des Roches A. et al. JACI 1997; 99:450-53.
Pajno GB. et al. Clin Exp Allergy 2001;31:1392-97.
- AIT chrání před progresí patofyziologického pochodu z alergické rýmy do astmatu.
Jacobsen L. Allergy 1997;52: 914-20.
Moller C. et al. JACI 2002; 109:251-256.

Kauzální terapie

Alergie - řešení

Léčba alergie (základní schéma):

Stupeň 3

Stupeň 2

Stupeň 1

SIT (specifická imunoterapie)



pouze alergolog

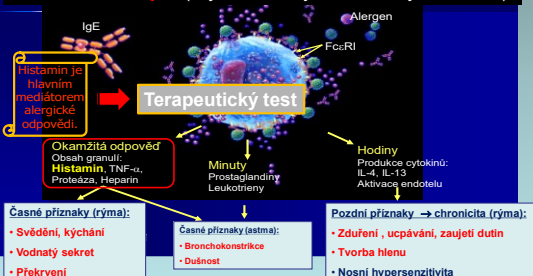
Farmakoterapie (kontrola zánětu):

- ✓ **H1 antihistaminika nesedativní**
- ✓ **Topické kortikoidy** (nosní, inhalační, kožní)
- ✓ **(Antileukotrieny)**

Eliminace alergenů, kontrola prostředí, režimová opatření, adjuvantní medikace

Alergie - farmakoterapie – H1A

Alergický zánět: komplexní proces s účastí různých faktorů humorálních (protilátek IgE a zánětlivých mediátorů) faktorů buněčných (zejména různých klonů bílých krvinek).



Alergie - farmakoterapie – H1A

Histamin - ovlivnění

• Účinky histaminu můžeme ovlivnit na několika úrovních:

1. blokádu uvolnění histaminu (tzv. degranulace) ze žírných buněk a bazofilů ... např. ketotifen (ZADITEN).
2. nepřímým ovlivněním jiných receptorů ... např. adrenalin (přes stimulaci alfa a beta adrenergických receptorů s následnou vazokonstrikcí)
3. selektivní blokádu histaminových receptorů

... tj. antihistaminiky.

Alergie - farmakoterapie – H1A

- **Profylaktická léčba**
✓ po dobu možného vystavení alergenu
(celoročně vs. sezonně vs. ad hoc před kontaktem)
✓ využití (vedlejších) imunomodulačních efektů
- **Léčba „on demand“**
✓ ad hoc za potíží
✓ ad hoc před kontaktem
✓ pohotovostní set
- **Léčba „off label“**

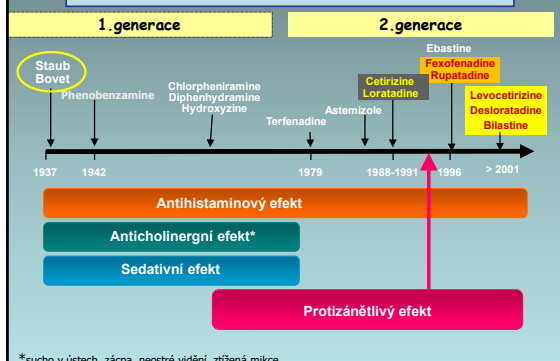
Způsob aplikace

Alergie - farmakoterapie – H1A

Požadavky na nová antihistaminika

- **Bezpečnost**
- nesedativnost
- **Účinnost**
- antihistaminový efekt
- další protialergické a protizánětlivé efekty
- široké spektrum indikací
- **Uživatelský komfort** (compliance, adherence)
- jednoduché dávkování
- jednoduchá a příjemná aplikace

Alergie - farmakoterapie – H1A



Alergie - farmakoterapie – H1A

• **H1 antihistaminika s imunomodulačním účinkem:**

- desloratadin .. AERIUS tbl., disp.tbl. > generika
- bilastine .. XADOZ
- levocetirizin .. XYZAL > ZENARO a další generika
- fexofenadin .. EWOFOX > generika
- rupatadin .. TAMALIS

• **II. generace:**

- cetirizin .. ZYRTEC > ZODAC a další generika
- loratadin .. CLARITIN > FLONIDAN a další generika
- terfenadin .. LOTANAX, TERIDIN, astemizol .. HISMANAL

• **I. generace:**

- bisulepin .. DITHIADEN, - dimetinden .. FENISTIL
- ketotifen .. KETOTIFEN AL, - klamestin .. TAVEGYL
- promethazin .. PROTHAZIN, - cyfroheptadin .. PERITOL

Alergie - farmakoterapie – H1A

cytochrom P-450

Hydroxyzine
Triprolidine
Terfenadine
Astemizole

CYP 3A4, CYP2D6
ANO

Antihistaminika – eliminace

Riziko
lékových
interakcí ?

vs. (Des) Loratadine

NE

SPC: neprokázán klinický dopad potenciální interakcí s P-450

Bilastine

Fexofenadine

Acrivastine

vs. (Levo) Cetirizin

ANO

SPC: musí se individuálně přizpůsobit podle renálních funkcí.

I. Játra: ↑, Ledviny ↓

II. Játra: ↓, Ledviny ↑

Riziko
při snížené
funkci ledvin ?

H1 antihistaminika – I. generace

• **Zástupci:** bisulepin (DITHIADEN), dimetinden (FENISTIL), klamestin (TAVEGYL), promethazin (PROTHAZIN), ...

• **Podávání:** účinek nastupuje za 1-2 h, trvá cca 3-6 h
→ podávání 2 až 3 x denně.

H1 antihistaminika I. generace mají riziko:

- sedativního účinku !!

→ ospalost, únava, narušení kognice (myšlení, paměť, soustředění, bdělost apod.)

→ potenciace jiných látek tlumících CNS.

- antimuskarinového účinku

→ nauzea, zvracení, sucho v ústech, zácpa, ...



H1 antihistaminika – sedace

I. generace



Hematoencefalická bariéra

II. generace



Nesedativní molekuly II. generace mají molekuly s dlouhými vedlejšími řetězci a jsou málo rozpustné v lipidech → proto špatně pronikají hematoencefalickou bariérou.

Simons FE. H1-receptor antagonists: clinical pharmacology and therapeutics. J Allergy Clin Immunol. 1989 Dec;84(6 Pt 1):845-61.

H1 antihistaminika – II.(III.)generace

• **Zástupci:**

- loratadin (CLARITIN,...) >, desloratadin (AERIUS,...),

- cetirizin (ZYRTEC, ZODAC,...) > levocetirizin (XYZAL, ZENARO,...),

- fexofenadin (EWOFOX,...), rupatadin (TAMALIS), bilastin (XADOZ)

• **Podávání:** účinek nastupuje za 0.5-2 h a trvá cca 12-24 h

→ podávání 1x denně

H1 antihistaminika II. generace mají minimální rizika !!

- sedativní efekt - ve srovnání s I. generací výrazně menší (méně často a menší intenzitě) až minimální x vzhledem k rozdílu v individuální vnímavosti je nelze zcela vyloučit.

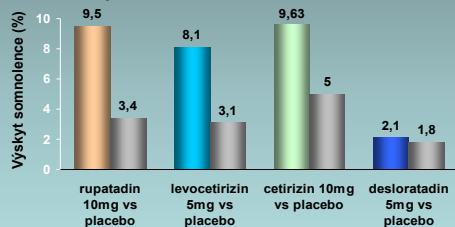
→ antimuskarinový efekt - není.

→ kardiotoxicita - není u v ČR dostupných látek.



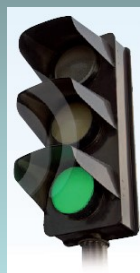
H1 antihistaminika – sedace

ve srovnání s I. generací výrazně menší až minimální (méně často a menší intenzitě) x vzhledem k rozdílu v individuální vnímavosti je nelze zcela vyloučit.



Zdroj: SPC přípravků Tamalis, Xyzal, Zyrtec a Aerius, uvedené na <http://www.suki.cz>
DuBuske et al. Expert Opin. Pharmacother. 2005;6(14), Mullol et al. Allergy 2008;63:875-28
P. Van Cauwenberge et al. Clin and Exper Allergy, 2000, Volume 30, p.891-899

H1 antihistaminika „podprahová“ sedace



H1 antihistaminika – sedace

Projevy vs. Dopady (alergické) rýmy

Obtěžující symptomy

- Sekrece z nosu
- Kýchání
- Svědění v nose, na patě
- Ucpaný nos
- Oční příznaky (svědění, pálení, řezání očí, slzení očí)

Únava

- Ospalost
- Narušení spánku, probouzení se
- Nesoustředění se
- Snížení výkonnosti ve škole, v zaměstnání



Rýma snižuje kvalitu života a omezuje v aktivitách „sedace životních aktivit“

Topická (nosní, oční) vs. perorální H1 antihistaminika

- **Dávkování:** SPC 2x denně / Real d.p. při potížích

- **Nabídka:**

- oční i nosní:

- azelastin .. ALLERGODIL

- levocabastin .. LIVOSTIN

- pouze oční:

- ketotifen .. ZADITEN (SDU) *

- olopatadine .. OPATANOL *

- azelastin .. AZELASTIN POS / COMOD

* omezeno na ALG / OPHT



Topická (nosní, oční) vs. perorální H1 antihistaminika

- **Výhody obecně:** působí přímo v místě alergické reakce
→ rychlejší nástup účinku při jednotlivé aplikaci
→ nejsou celkové NÚ.

- **Nevýhody obecně:** působí pouze v místě aplikace
→ kratší doba působení
→ možné lokální NÚ
→ nutnost kombinace nos + oči .. efektivita, ekonomičnost
→ neovlivnění příznaků mimo nos + oči



Alergie - farmakoterapie – H1A

AR srovnání účinků dostupných lékových skupin

Tabulka 6. Účinek léby na symptomy alergické rýmy

	kýchání	rhinorea	nosní obstrukce	svědění nosu	oční symptomy
H1-antihistaminika					
orální	++	++	+	+++	++
nosní	++	++	+	++	0
oční	0	0	0	0	+++
kortikosteroidy					
nosní	+++	+++	+++	++	++
antileukotrieny	++	++	++	++	++
kromony					
nosní	+	+	+	+	0
oční	0	0	0	0	+
anticholinergika	0	++	0	0	0

Hrubisko M, Barta T. Manažment alergické nádýchrynosinustidy a jej komorbidity. 2007. Mediforum. Bratislava

Alergie - farmakoterapie – H1A

AR možnosti kombinací lékových skupin

Tabulka 7. Kombinace léků při alergické rýmitis a možný léčebný přínos (7)

PŘIDANÉ FARMAKUM	lok. AH	p.o. AH	INS	p.o. KS	krom.	dekon.
DOSAVADNÍ LÉČBA						
lokální antihistaminikum* (lok. AH)	+	++	-	-	-	+
orální antihistaminikum (p.o. AH)	+	++	+	+	+	+
nosní kortikosteroid (INS)	++	++	+	-	+	+
perorální kortikosteroid (p.o. KS)	-	+	-	-	-	-
kromoglykan (krom.)	-	+	-	-	-	-
dekongestivum** (dekon)	+	+	+	-	-	-

*Vzájemná kombinace očních a nosních antihistaminik je racionální.
**Dekongestiva sama nejsou primárně k léčbě alergické rýmy určena

lok. AH= lokální antihistaminikum (do nosu, do očí)
- až ++ = míra možného léčebného přínosu kombinace

Hrubisko M, Barta T. Manažment alergické nádýchrynosinustidy a jej komorbidity. 2007. Mediforum. Bratislava

H1 antihistaminika vs. jiné lékové skupiny

- **Topické kromony:**

→ pomalejší nástup efektu – spíše pro preventivní užívání

→ slabší efekt

→ preskripční omezení

- **Solné roztoky:**

→ vhodná, ale pro alergickou rýmu pouze adjuvantní léčba

- **Dekongestiva (klasická):**

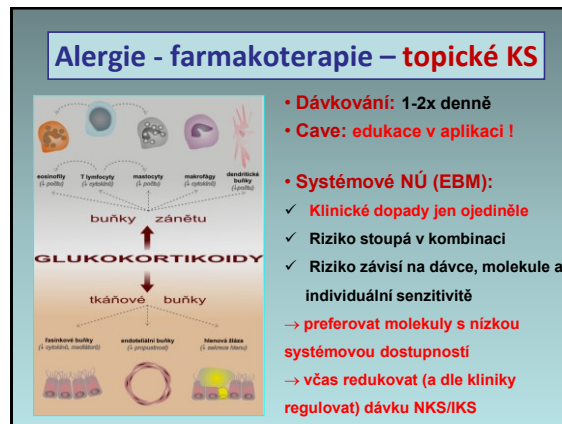
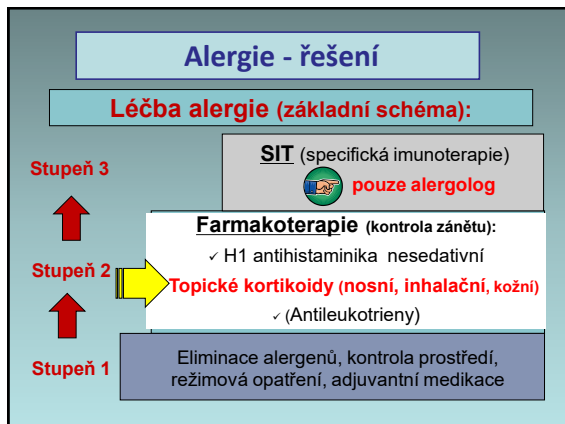
→ přínosné pouze v (krátkodobé) terapii nosní obturace

- **Nasální kortikoidy:**

→ pomalejší nástup efektu – spíše pro déleodobé užívání

→ „kortikofobie“ x edukace pacienta v použití

→ relativní nedostupnost pro OTC (Beclometason Nasal Aqua vs. Rp.)



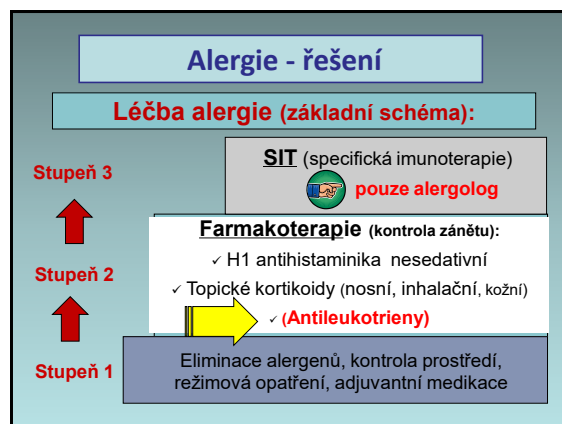
Alergie - farmakoterapie – topické KS

AR srovnání účinků dostupných lékových skupin

Tabulka 6. Účinek léčby na symptomy alergické rýmy

	kýchání	rhinorea	nosní obstrukce	svědění nosu	oční symptomy
H1-antihistaminika					
orální	++	++	+	+++	++
nosní	++	++	+	++	0
oční	0	0	0	0	+++
kortikosteroidy					
nosní	+++	+++	+++	++	++
antileukotrieny	++	++	++	++	++
kromony					
nosní	+	+	+	+	0
oční	0	0	0	0	+
anticholinergika	0	++	0	0	0

Hrubisko M, Barta T. Manažment alergické nádýchrynosinustidy a jej komorbidity. 2007. Medforum. Bratislava



Alergie – farmakoter.– antileukotrieny

- mechanismus účinku, výhody:**
 - protizánětlivý „alternativní“
 - perorální forma
 - bezpečnost, snášenlivost
 - ovlivnění astmatu (**antiastrmatikum**) i jiných alergických projevů
- nabídka a dávkování (dospělí):**
 - zafirlukast : 2x denně .. ACCOLATE
 - montelukast : 1x denně 10mg .. SINGULAIR
 - + generika 2012 (MONKASTA, CASTISPIR, MONTELUCAST xxx ...)
- limity:**
 - zafirlukast: ovlivnění stravou, hepatopatie (sledovat JT)
 - omezený efekt na AR
 - omezený efekt na AB oproti IKS (zejména dospělí /typ astmatu/)
 - cena, resp. preskripční omezení (AB + ALG/TRN/PED)

Alergie – farmakoter.– antileukotrieny

AR srovnání účinků dostupných lékových skupin

Tabulka 6. Účinek léčby na symptomy alergické rýmy

	kýchání	rhinorea	nosní obstrukce	svědění nosu	oční symptomy
H1-antihistaminika					
orální	++	++	+	+++	++
nosní	++	++	+	++	0
oční	0	0	0	0	+++
kortikosteroidy					
nosní	+++	+++	+++	++	++
antileukotrieny	++	++	++	++	++
kromony	?				
nosní	+	+	+	+	0
oční	0	0	0	0	+
anticholinergika	0	++	0	0	0

Hrubisko M, Barta T. Management alergické nádýchtrinosinustidy a jej komorbidity. 2007. Medforum. Bratislava

Alergie – farmakoter.– antileukotrieny

- mechanismus účinku, výhody:**
 - protizánětlivý „alternativní“
 - perorální forma
 - bezpečnost, snášenlivost
 - ovlivnění astmatu (**antiastrmatikum**) i jiných alergických projevů
 - nabídka a dávkování (dospělí):**
 - zafirlukast : 2x denně .. ACCOLATE
 - montelukast : 1x denně 10mg .. SINGULAIR
- Omezení:** indikuje alergolog/klin.imunolog a pneumolog a předepisuje i pediatr u perzistujících forem bronch. Astmatu
- .. V případě neúspěchu terapie s antileukotrieny u dospělých do 3 měsíců po jejím zahájení, u dětí do 7 let do 6 měsíců, není další preskripce antileukotrienů hrazena. .. Přípravky s preskripčním omezením je oprávněn předepsat k úhradě ZP i lékařem se specializovanou způsobilostí písemně pověřený jiný lékař.
- cena, resp. preskripční omezení (AB + ALG/TRN/PED)

Alergické stavy



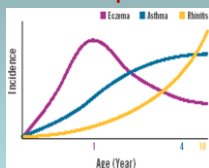
Alergické stavy (diagnózy)

Zastoupení alergických dg.v ČR:

- Astma 21,7 %
- Alergická rýma 12,9 %
- Kopřivky 9,1 %
- Atopický ekzém 7,9 %
- Potravinové alergie 5,0 %
- Lékové alergie 3,0 %
- Hmyzí alergie 3,0 %

(Petrů a kol. Alergie 2005)

Typický vývoj klinické manifestace atopie v dětství až pubertě :



Asthma bronchiale

ASTMA je **chronické zánětlivé onemocnění dolních dýchacích cest** spojené s **bronchiální hyperreaktivitou**.

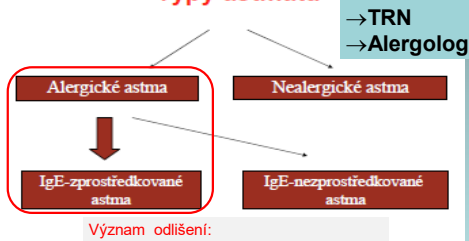
- příčinou akutních klinických projevů tj. astmat. dušnosti je **proměnlivá obstrukce bronchů**, která je reverzibilní spontánně nebo po léčbě (bronchodilatancia).
- na „astmatickém“ zánětu se účastní množství buněčných populací a jejich produktů (eosinofilní x neutrofilní zánět).



- Zánět dýchacích cest (eosinofilní x neutrofilní zánět).
- Bronchiální hyperreaktivita (spasmus hladkých svalů).
- Reverzibilní obstrukce (spasmus, otok sliznice, hlen).

Asthma bronchiale - specialisté

Typy astmatu



Význam odlišení:

- Prevence kontaktu s alergenem
- SIT jako kauzální léčba.
- Farmakoterapie: (antiH1), omalizumab

Asthma bronchiale – léčba (obecně)

✓ pravidelná protizánětlivá (kontrolující) medikace

... základem léčby jsou IKS (inhalační kortikosteroidy)

Tíže astmatu	Typická kontrolující léčba	Alternativní léčba
intermitentní	-----	-----
Lehké perzistující	IKS samostatně	Kromony, Antileukotrieny
Středně těžké perzist.	IKS + LABA	IKS + antileukotrieny nebo theofyliny
Těžké perzistující	IKS + LABA + theofylin	perorální kortikoidy, jiné steroid šetřící alternativy

✓ úlevová (záchranná) medikace

... základem léčby jsou bronchodilatancia (SABA, LABA, SAMA / RABA)

✓ pomocná medikace

... např. antihistaminika při alergickém AB, klimatická léčba, RHB, ..

✓ trendy

... biologické léčba (omalizumab, ..), bronchiální termoplastika, ..

Asthma bronchiale – léčba (obecně)

• Doporučené postupy mezinárodní:

- » **GINA** (Global Initiative for Asthma)
- Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2014
- Update: <http://www.ginaasthma.org> (2016 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention)

... **ACOS**: 2015 Asthma, COPD and Asthma-COPD Overlap Syndrome (ACOS)*

- » **NAEPP** (National Asthma Education and Prevention Program)
- Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma

• Doporučené postupy ČR:

- » **ČIPA** (Česká iniciativa pro astma)
- ČIPA (Česká iniciativa pro astma): Strategie diagnostiky, prevence a léčby astmatu. Uvedení globální strategie do praxe v ČR. Praha: Jaiina, 2012

» Společné doporučení ČSAKI + ČPFS

- Tefl M, Čáp P, Dvořáková R, et al. Doporučený postup diagnostiky a léčby bronchiálního astmatu. Semily: GEUM, 2015. (<http://www.pneumologie.cz/guidelines/>)

» Doporučení Praktických lékařů

- Salajka F, Kašák V, Konštacký S. Asthma bronchiale: Doporučený diagnostický a léčebný postup pro praktické lékaře. Praha: Centrum doporučených postupů pro praktické lékaře, 2013

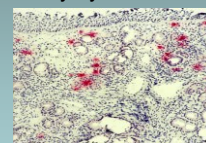
» Speciální doporučení

- Sedláč V, Chlumský J, Tefl M, et al. Doporučený postup diagnostiky a léčby obtížné



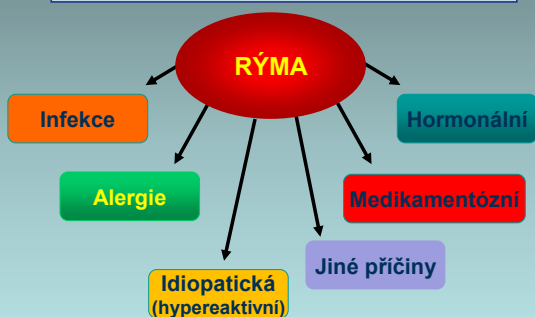
Rýma vs. Alergická rýma

DEFINICE: zánětlivé onemocnění nosní sliznice vyznačující se snížením kvality dýchání nosem.



DEFINICE: zánětlivé onemocnění nosní sliznice vyznačující se snížením kvality dýchání nosem vznikající na podkladě IgE zprostředkovaného zánětu po alergenové expozici nosní sliznice.

Alergická rýma vs. jiné etiologie



Alergická rýma vs. jiné etiologie

cca 50% případů

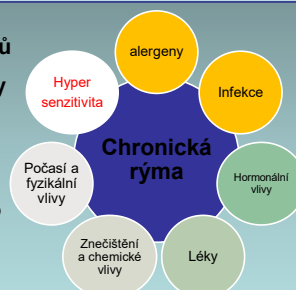
chronické rýmy

není (dominantně)

alergického,

ani infekčního

původu *



* Dykovicz MS, et al. Ann Allergy Asthma Immunol. 1998;81:478-518. Settignano, Settignano. In: Kaliner MA, ed. Current Review of Allergic Diseases. Blackwell Scientific Publications; 2000:chapter 10.

Alergická rýma a astma bronchiale

→ Doporučení ARIA 2010 (výběr)

Exacerbace chronického onemocnění DCD

koncept jednotných dýchacích cest

Závažnost onemocnění

Chronický respirační zánětlivý syndrom

Alergická rýma

- u více než 85% astmatiků

Astma bronchiale

- u cca 50% pacientů s AR

Alergická rinitida

Astma

Togias A. J Allergy Clin Immunol. 2003;111:1171.

Alergická rýma a astma bronchiale

→ Doporučení ARIA 2010 (výběr)

- při perzist. AR vždy vyšetřít event. přítomnost astmatu
 - anamnéza a fyzikální vyšetření
 - spirometrie a BDL test
- při AB vždy vyšetřít event. přítomnost rýmy
- při AB + AR důsledná léčba i „nepříliš obtěžujících nosních příznaků“
- preferenční léčebné strategie zahrnující celé dýchací cesty

Bousquet et al. Allergy. 2008; 63, 8-160.

Alergická rýma

- u více než 85% astmatiků

Astma bronchiale

- u cca 50% pacientů s AR

Alergická rinitida

Astma

Togias A. J Allergy Clin Immunol. 2003;111:1171.

Alergická rýma – léčba (obecně)

ARIA: Doporučení pro léčbu alergické rýmy

Mírná intermitentní

Nasální kortikosteroidy

Kromony lokální

Antileukotrieny

H1 - antihistaminika > sedativní orální a / nebo lokální

Dekongestiva - intranazální (<10 dnů) nebo orální

Prevence - vyhýbání se alergenům a dráždivým látkám

Imunoterapie (SAIT)

Mírná perzistentní

Nasální kortikosteroidy

Kromony lokální

Antileukotrieny

H1 - antihistaminika > sedativní orální a / nebo lokální

Dekongestiva - intranazální (<10 dnů) nebo orální

Prevence - vyhýbání se alergenům a dráždivým látkám

Imunoterapie (SAIT)

Závažná perzistentní

Nasální kortikosteroidy

Kromony lokální

Antileukotrieny

H1 - antihistaminika > sedativní orální a / nebo lokální

Dekongestiva - intranazální (<10 dnů) nebo orální

Prevence - vyhýbání se alergenům a dráždivým látkám

Imunoterapie (SAIT)

Bousquet et al. Allergy. 2008; 63, 8-160. - upraveno

Alergická rýma – léčba (obecně)

ALERGICKÁ RÝMA srovnání účinků dostupných lékových skupin a možnosti kombinací

	vyčistit	přiměřeně	bezpečně	bezpečně	bezpečně
H1-antihistaminika					
celní	++	++	+	+++	++
nosní	++	++	+	++	0
celní	0	0	0	0	+++
kortikosteroidy					
nosní	+++	+++	+++	++	++
celní	++	++	++	++	++
kromony					
nosní	+	+	+	+	0
celní	0	0	0	0	+
anticholinergika	0	++	0	0	0

Tabulka 7. Kombinace léků při alergické rinitidě a možný léčebný přínos (%)

PRIDANÉ PŘÍPRAVKY	lok. AH	p.o. AH	INS	p.o. KS	krom.	dekon.
DOPLÁVKA LÉČBY						
lokální antihistaminikum (lok. AH)	+	++	+	+	+	+
celní antihistaminikum (p.o. AH)	+	++	+	+	+	+
nosní kortikosteroid (INS)	++	++	+	+	+	+
perorální kortikosteroid (p.o. KS)	+	+	+	+	+	+
kromoglykan (krom.)	+	+	+	+	+	+
dekongestivum (dekon.)	+	+	+	+	+	+

* Účinná kombinace celního a nosního antihistaminiku je racionální.
 ** Dekongestiva sama nejsou primární léčbou alergické rýmy, užívání lok. AH + lokální antihistaminikum (dekon., dekon.)
 - až ++ = míra možného účinného přínosu kombinace

Hrubisko M, Barta T. Management alergické rýmy. Medforum. 2007.

Kopřivka (urtika)

- zánětlivé onemocnění kůže** spojené s výskytem kopřivkových pupenů (pomfů) a svěděním.
- může jít o výsev kopřivky jednotlivý, opakovaný i chronický (1/2 roku).
- výsev je obvykle krátký až prchavý (obvykle mizí do hodin).
- příčina nemusí být alergická,**
 - ... X fyzikální faktory (chlad, tlak), „histaminoliberace“ (léky, potraviny), záněty (infekce, nádory) X **neznámé příčiny** (idiopatická urtika).

↓

- Terapie:** antihistaminika
 - dávky až 4tbl. denně (2-0-2)
 - někdy i sedativní typy
 - + péče o kůži, kortikoidy, ...

Angioedém

- zánětlivé onemocnění hlubších vrstev kůže** spojené s tvorbou lokálního otoku, projevem nekožním je spíše bolest (pnutí).
- může jít o výskyt jednotlivý, opakovaný, event. i chronický.
- rozvoj i ústup je obvykle pozvolnější.
- typické lokalizace: rty, víčka, jazyk, sliznice úst, hrdlo, bolte, genitál, plochy nohou.
- příčina nemusí být alergická**
 - ... X viz kopřivky X tzv. hereditární angioedém.

↓

- Terapie:** antihistaminika ANO
 - dávky až 4tbl. denně (2-0-2)
 - + v kombinaci s SKS (kortikoidem)

Ekzém (atopický)

• **zánetlivé onemocnění kůže** spojené s porušenou odolností kožní bariéry a svěděním.

-obvykle stav dlouhodobý až chronický s různou frekvencí exacerbací
-výsevy jsou obvykle dědobé (na dny až týdny)

- **primární je narušení kožní bariéry** (zvýšené celkové IgE je zde korelátém kožního zánětu a obecné atopie – nikoli „dohledatelné“ alergické příčiny ekzému)
• **triggery zánětu** - fyzikální faktory (chlad, mech.dráždění,...), chemické faktory (pot, kosmetika, prach, smog,...), **aeroalergeny** (roztoc, zvířata,...), infekce
• **triggery zánětu** - nemoc, stress, histaminoliterace / **alergeny** (léky, potraviny).



• **Terapie:** antihistaminika ANO

-potlačit svědění (circulus vitiosus)
-dávky až 4tbl. denně (2-0-2)

+ za exacerbace v kombinaci s topikem (kortikoidním ...)

+ **péče o kůži - promazávat (emolienia) !!**



Anafylaxe

• náhle vzniklý a život ohrožující stav, jehož příčinou je **prudká celková (systémová) reakce organismu** na (obvykle) kontakt s určitým alergenem.

• **projevy anafylaxe:**

-**kůže:** svědění, zarudnutí, vyrážka, kopřivka, otok

-**dýchací trakt:** rýma, chrapot, kašel, dušnost

-**zažívací trakt:** křeče břicha, zvracení, průjem

-**oběhový systém:** bledost, studený pot, tachykardie, hypotenze

-**systém močový a pohlavní:** stahy dělohy, močového měchýře, ledvinová kolika

-**nervový systém:** cefalea, strach, nervozita, neklid, mdloby, bezvědomí.

... mohou být jen některé z výše uvedených přes různé kombinace až k rozvoji **anafylaktického šoku** se selháním srdce a oběhu !!

+ **způsobuje typické:** jed včely a vosy, některé potraviny (ořechy, mák, mořské plody), některé léky (ATB, vakcíny).

• **Terapie: pohotovostní set !!**

SIT – včela, vosy

Anafylaxe – léčba (pohotovostní set)

➔ pacient s prodělanou anafylaktickou či anafylaktoidní reakcí by měl mít protišokový balíček (pohotovostní set)

• **Pohotovostní set:**

✓ **Adrenalinový autoinjektor 1-2x**

- malé děti: EpiPen Junior 0.15mg, Emerade 150ug .. 1-2x

- děti od 30kg a dospělí: EpiPen 0.3mg, Emerade 300ug .. 1-2x

✓ **Glukokortikoidy**

- tbl.: Prednison 20mg 2-4x, Medrol 16mg 2-4x

- supp.: Rectodelt 100mg 1x

✓ **H1 antihistaminikum NESEDATIVNÍ** 2 (až 4) tbl.

✓ **Beta2-mimetikum** - inhalační, event. tbl.

Alergie - řešení

Co si odnést pro praxi ?

✓ Ne každá hypersenzitivita je alergie, ne každá alergie je typický „časný“ IgE mediováný typ

➔ **terapeutický test antihistaminikem**

✓ Alergická (chronická) rýma je významná i mimo své přímé projevy (kvalita života, aktivity, komorbiditidy)

➔ **intervence má smysl**

➔ je třeba vyloučit (monitorovat) komorbiditní astma

✓ Farmakoterapie alergií se v současnosti opírá hlavně o

nesedativní antihistaminika a (topické) kortikoidy

➔ **PL má k dispozici základní léčebné prostředky**

✓ Je k dispozici kauzální léčba pro některé alergie (inhalační, hmyz)

➔ **AIT (alergenová imunoterapie)**