

Antihistaminiká v dermatologickej praxi

Danka Švecová

**1.dermatovenerologická klinika LFUK a FN
Bratislava**

Patogenéza urtikárie

- Uvoľnenie histamínu, heparínu, bradykinínu, leukotriénov C_4 , D_4 , E_4 a proteolytických enzýmov z mastocytov, bazofilov ako výsledok fyzikálnej, chemickej alebo alergickej reakcie
- Vazodilatácia a $\uparrow$ permeabilita krvných ciev s transudáciou plazmy do okolitého tkaniva $\rightarrow$ edém papilárnej časti a hornej retikulárnej časti dermy

Definícia urtikárie - 1

- **Monomorfný exantém**
- **Rýchle vzniká, trvanie cca 20 min.,obyčajne 3-8 h.**
- **Trvanie dlhšie ako 24-48h - iný mechanizmus vzniku (vaskulitída)**
- **Postihnutie iných orgánov a tkanív - edém glotis, laryngu, abdominálna bolesť, hnačka, astma, synoviálny edém**
- **Akútna urtikária - do 4-6 týždňov**
- **Chronická nad 4-6 týždňov**

Definícia urtikárie - 2

- 🦋 **Urticaria rubra**
- 🦋 **Urticaria porcelanea**
- 🦋 **Urticaria gigantea**
- 🦋 **Urticaria circinata**
- 🦋 **Urticaria annularis**

- 🦋 **Quinckeho edém**
- 🦋 **Urticaria bullosa**

Klasifikácia urtikárie podľa etiológie

- ☞ **Kontaktná urtikária**
- ☞ **Fyzikálna urtikária**
- ☞ **Cholinergická urtikária**
- ☞ **Liekmi indukovaná neimunologická urtikária**
- ☞ **Alergická urtikária**
- ☞ **Urtikária pri vaskulitíde**

Kontaktná urtikária

- 🦋 Vzniká v mieste kontaktu
- 🦋 Patogenéza- toxický účinok → absorpcia exogénneho faktoru uvoľňujúceho histamín - prhl'ava, húsenice zo stromu (krk, ramená) medúzy, poštipanie hmyzom- včela, osa, sršeň, ploštica, blcha, komáre, mravce
- alergický - I .typ hypersenzitivity→ zvieracie alergény- včela, osa, srst', húsenica, medúza
- rastlinné alergény - pele
- potravinové- zemiaky, cibul'a, ryba
- lieky, kozmetiká, pracovné látky

Fyzikálna urtikária

- 🐸 10-20% všetkých urtikárií
- 🐸 V mieste kontaktu stimulu, reflexný typ - aj s celkovými symptómami
- 🐸 Urticaria factitia
- 🐸 Tlaková urtikária
- 🐸 Chladová urtikária
- 🐸 Urticaria e calore
- 🐸 Cholinergická urtikária - námahová
- 🐸 špeciálne typy - z potu, aquagenická urtika

Liekmi indukovaná neimunologická urtikária

- 🐸 **Pseudoalergické reakcie bez špecifických protilátok**
- 🐸 **Etiológia - anestetiká, opiáty**
 - koloidálne plazmové deriváty - ľudský albumín, dextran
 - rtg kontrastné látky
 - intolerancia - acylpyrin a iné nesteroidné protizápalové lieky

Alergická urtikária

- 🐾 **Najčastejšia urtikária**
- 🐾 **medzi 20- 40 rokom života, častejšie ženy**
- 🐾 **Polyetiológia- potraviny, inhalačné Ag, mikrobiálne Ag, hormonálne Ag, autoantigény, metabolické ochorenia**
- 🐾 **Priebeh - akútna urtikária**
 - chronická intermitentná urtikária
 - chronická (rekurentná) urtikária

Akútna alergická urtikária

- Symptómy trvajú do 4 týždňov
- I.typ podľa Coombsa a Gella , III.typ
- Etiológia - lieky atb - penicilín, cefalosporíny, čerstvá krv, plazma, sulfonamidy, inzulín, ACTH, hypnotiká, barbituráty
 - potraviny - ryby, kraby, mušle, plesňové syry, citrusy, jahody, paradajky, zeler, víno, tonik, vitamíny B₁, B₂
 - inhalačné alergény (pele, prach, parfémy)
 - poštípanie hmyzom (včela, osa)
 - Ag pri parazitoch, bakteriálnych infekciách

Chronická intermitentná urtikária

- Epizódy akútnej urtikárie v období dlhšom ako 4 týždne
- I.typ reakcie alebo pseudoalergická reakcia
- Etiológia totožná s akútnou urtikáriou

Chronická urtikária

- 🦋 **Trvanie dlhšie ako 4 týždne**
- 🦋 **Chronická rekurentná urtikária**
- 🦋 **Postihuje dospelých, trvá mesiace →roky**
- 🦋 **Patogenéza - I.typ (IgE Ab)**
 - 20-30% neimunologicky-intolerancia, idiosynkrázia
 - III.typ
 - 30- 50% nejasná- idiopatická urtikária

Chronická urtikária - etiológia

- ☞ **Lieky - zriedka - intolerancia (acylpyrin), idiosynkrázia**
- ☞ **Potraviny - zriedka mlieko, vajcia, cereálie, káva, čaj, pseudoalegická reakcia - histamín vo víne, kvasnicie v pive, tyramín syroch, sulfity v konzervantoch**
- ☞ **Inhalačné alergény - 5-10% - pele, srst' zvierat, domáci prach, vlna, perie, skrížené reakcie peľ- potraviny**
- ☞ **Endogénna chronická urtikária**

Endogénna chronická urtikária - 1

- ❧ Idiopatická endogénna urtikária 50%
- ❧ Patogenéza - I.typ, III.typ, kombinácia, intolerancia, kombinácia provokačných faktorov
- ❧ Poruchy GIT-u : chronická gastritída, enteritída, kolitída, apendicitída, dysfunkcie - achlorhydria, hypochlorhydria, achylia, pankretické funkcie, flóra - dudodenum - E.coli, Gardia lamblia, Candida albicans
 - neúplná utilizácia - škrob, tuky, svalové vlákna v stolici
 - zápalové oblasti - ↑permeabilita→absorpcia potravinových alebo bakteriálnych proteínov→ Ag

Endogénna chronická urtikária - 2

- 🦋 **Fokálna infekcia - 2% - 5% - bakteriálne antigény sa ubvoľňujú z ložiska fokálnej infekcie → udržujú urtikáriu**
 - ORL - tonzily, sínusy
 - Zubné - chrup
 - GIT - žlčník, chronický zápal apendixu
 - Urolog - prostata
 - Gynekologia - chronický zápal vaječníkov

Endogénna chronická urtikária - 3

- 🐛 Infestácia parazitmi - červy, oxyuriasis
- 🐛 Endokrinné poruchy - autoprotílátky, diabetes mellitus, menopauza, gravidita, menštruačné potiaže
- 🐛 Interné ochorenia - ezofageálna divertikulóza, M.Hodgkin, chronická leukémia, polycetémia, ochorenia pečene, polyarteritída, kryoglobulinémia, lupus erythematosus, maligné tumory
- 🐛 Psychogénne faktory - zhoršujú výsev a svrbenie

Atopický ekzém

- ❧ Chronické zápalové ochorenie kože s vrodenou predispozíciou
- ❧ Prevalencia ↑ 5-15%
- ❧ 60% - 70% pacientov - pozitívna RA
- ❧ *Atopické ekvivalenty* v OA (30% - 50%) alebo RA
 - sliznica dýchacích ciest - pollinosis, asthma bronchiale
 - sliznica očí - conjunctivitis allergica
 - GIT - bolesti brucha, zvracanie, hnačky
 - CNS - migréna

Atopický ekzém

Patogenéza

- 🦋 T- bunkami sprostredkované ochorenie
- 🦋 Porušená balancia T_H1 - T_H2 -buniek
- 🦋 T_H2 - bunky secernujú IL-5, IL-4, IL-3, IL-10 → stimulujú eozinofily a B-bunky k produkcii IgE protilátky
- 🦋 Keratinocyty produkujú GM-CSF ⇒ aktivácia makrofágov ⇒ diferenciácia T_H2 - buniek
- 🦋 ↑ expresia GM-CSF sa zúčastňuje na ↑ eozinofilov a monocytov
- 🦋 IL-10 ↓ produkciu IFN- γ

Atopický ekzém

Patogenéza

Alergény

potravinové - kravské mlieko, vaječný bielok, pšenica, múka, ryby, citrusové plody, zelenina, paradajky, hrášok, orechy, čokoláda, sója

inhalačné - domáci prach, roztoče, srst' zvierat, perie, pele, plesne

superantigény (*Staphylococcus aureus*)

„autoantigény“ (peptidy z proteínov kože uvoľnené pri fyzikálnej traume - škriabanie

Atopický ekzém

Patogenéza

- **Úloha superantigénov**
- **Úloha IgE protilátok**
- **Úloha neuropeptidov**

Úloha superatigénov

- ❧ Zasahujú do indukcie a zhoršovania zápalových kožných ochorení
- ❧ *Staphylococcus aureus* sa izoluje z postihnutej kože až u 90% pacientov s AD
- ❧ *Staphylococcus aureus* secernuje superantigény SEA, SEB, SED, SEE, TSST-1
- ❧ Nešpecificky stimulujú veľké percento pomocných lymfocytov (5-25% všetkých prítomných klonov T_H-lymfocytov) ⇒ uvoľňovanie cytokínov
- ❧ Spúšťajú produkciu špecifických IgE B-bunkami - nový mechanizmus
- ❧ Aktivujú priamo keratinocyty k indukcii ICAM-1 a uvoľňovaniu TNF- α

Úloha IgE protilátok

- Hladina IgE ↑ cca u 80% pacientov s AD
- Špecifické IgE proti potravinovým alergénom, inhalačným alergénom, superantigénom
- Špecifické IgE sa viaže na mastocyty alebo bazofily a indukuje uvoľňovanie histamínu ⇒ indukcia zápalu
- Langerhansove bunky u AD exprimujú ↑ afinitu IgE receptoru viazať IgE ⇒ uľahčenie prezentácie inhalačných alergénov a superantigénov T-bunkám

Úloha neuropeptidov

- Neuropeptidy sa uvoľňujú z primárnych senzorových nervových zakončení a zúčastňujú sa neurogénneho zápalu $\Leftarrow$ spúšťa emočný stres
- Substancia P- mitogénne vlastnosti, reguluje odpovede v imunitnom systéme- aktivuje T-bunky, B-bunky, makrofágy, mastocyty, monocyty, keratinocyty
- Endotelové bunky $\rightarrow$ expresia adhezívnych molekúl, indukcia eotaxinov $\Rightarrow$ invázia eozinofilov do tkaniva
- Iné neuropeptidy - substancia K, neurokinin B...

Patogenéza - iné poruchy

- ✿ Porucha vaskulárnej odpovede
- ✿ Biely dermatografizmus
- ✿ Zmenená citlivosť svalových vlákien na α -adrenergnú stimuláciu
- ✿ Porucha α - a β - adrenergných receptorov
- ✿ Asteatóza - $\downarrow$ sekrécia mazových žliaž $\Rightarrow$ redukovaný lipidový povrchový film kože, $\uparrow$ strata vody
- ✿ Porucha v tvorbe potu-porucha horných častí epidermy- p $\Rightarrow$ zápalová reakcia $\Rightarrow$ svrbenie kože

Klinické štádia - atopický ekzém

- ☞ **Infantilná fáza 3. mesiac - 2. rok**
- ☞ **Detská fáza 4. - 12. rok**
- ☞ **Adolescentná fáza a fáza dospelých**

Klinické štádia - atopický ekzém

☞ Infantilná fáza

- ☞ Detský ekzém - seboroická dermatitída, kontaktná dermatitída, iná dermatitída - cca 80% AD
- ☞ Predilekčná lokalizácia - líca, vlasatá časť hlavy - Crusta lactea, potom celá tvár, disseminované ložiská na trupe, extenzoroch končatín, generalizácia AD
- ☞ Klinika - erytém, papulovezikuly, exsudatívny charakter, krusty
- ☞ Intenzívne svrbenie - poruchy spánku
- ☞ Sekundárna bakteriálna infekcia - impetiginizácia
- ☞ cca 50% prechádza do 2.fázy

Klinické štádia - atopický ekzém

🐸 Detská fáza

🐸 Vzniká aj de novo, asteatóza

🐸 Predilekčná lokalizácia - flexúry veľkých kĺbov - lakte, kolená, zápästia, šija, dorzum nôh, rúk

🐸 Klinika- erytematosquamózne ložiská s lichenifikáciou, pruriginózne lichenoidné papuly s lichenifikáciou , dorzum rúk (často asymetricky) - často exsudatívne lézie ⇒ onychodystrophia, ústne kútiky, subaurikulárne - ragáda

🐸 Intenzívne svrbenie - poruchy spánku

Klinické štádia - atopický ekzém

- **Adolescentná fáza a fáza dospelých**
- **Kožné lézie - symetricky**
- **Predilekčná lokalizácia - tvár (čelo, očné viečka, periorálna oblasť), krk (šija), hrudník, ramená, flexúry veľkých kĺbov (lakte, kolená), dorzum rúk, kapilícium**
- **Bledosť farby kože, suché vlasy- bez lesku,**
- **Hyperpigmentované - krk, ramená**
- **Klinika - pupuly, lichenifikácia, erytematosquamózne plochy, dyshidrózy- dlane, prsty**
- **Intenzívne svrbenie - poruchy spánku**
- **Po 30.r. života odznieva, alebo je miernejšia**

Charakteristické klinické znaky

- Výzor tváre - erytém alebo bledosť
- Dennie- Morganova riasa až 70%
- Herthogeho príznak
- Periorbitálna pigmentácia
- Hyperlinearita dlaní až 50%
- Dermatitída ušníc (subarikulárna ragáda)
- Cheilitída (ústne kútiky ragáda)
- Ekzém prsných bradaviek
- „Pulpitis sicca“- brušká prstov- suchá deskvamácia
- Stupaje - suchá koža - „pseudomykóza“
- Pityriasis alba
- Horizontálne ryhy na krku

Atopický ekzém- pruritus

- **Typický dominantný nešpecifický príznak**
- **Svrbenie - intermitentné, záchvatovité, rôzna intenzita, poruchy spánku, ohraničené alebo generalizované**
- **Pruritogénne pôsobia - teplo, potenie, zmeny v teplote a vlhkosti ovzdušia, vysušenie kože, vlnené textílie, prach, zložky potravín (korenisté, kyslé jedlá, vajcia, ryby, čokoláda, aromatické ovocie), psychogénne stimuly**
- **Porucha potenia - retencia potu v zmenených vrstvách kože - hyperkeratóza, parakeratóza ⇒ zápalová reakcia**

Starostlivosť o kožu- atopický ekzém

- ❧ Čistenie kože - *nepoužívať* alkalické mydlá
 - *používať* mydlá s neutrálnym alebo kyslým pH obohatené tukom
- ❧ Liečebné olejové kúpele(sójový, mandľový, arašidový olej a iné) - obdeň - 2-krát do týždňa
- ❧ Liečebné kúpele s protizápalovým a protisvrbivým účinkom - z ovsených vločiek, pšeničných otrúb, škrobu
- ❧ Premasťovať kožu - emolenciami - zvláčnenie a ochrana kožného povrchu - obsahujúce ureu, iné,
o/v, v/o - udržiava vlhkosť, posilňuje bariéru epidermy, antipruriginózne pôsobenie

Možnosti liečby - atopický ekzém

- 🐸 Celková liečba
- 🐸 Antihistaminiká
- 🐸 Kortikosteroidy celkovo zriedka, krátkodobo
- 🐸 Cyklosporín A (3-6 mesačná liečba)
- 🐸 Fototerapia UVA+UVB, UVB - SUP, UVA1
- 🐸 Lokálna liečba protizápalové liečivá, antibakteriálne - krémy, masti, obklady,
kortikosteroidné externá, ihtamol, pix lithantracis, liquor carbonis detergentis
- 🐸 Lokálne imunosupresíva - tacrolimus, ascomycin
- 🐸 Klimatoterapia

Pruritus

- 🦋 **Svrbenie a bolesť sú poškodzujúce stimuly z vonkajšieho alebo vnútorného dráždenia, ktoré sú centrálné spracované**
- 🦋 **Môže byť vnímaný len na koži a vedie k motorickej odpovedi → škrabaniu**
- 🦋 **Je sprostredkovaný polymodálnymi nervovými vláknami C a A - receptormi pre bolesť → voľné nervové ukončenia**

Pruritus

- 🦋 **Najbežnejšie zmyslové vnímanie na koži**
- 🦋 **Spôsonie dyskomfort, insomniu, únavu, nervozitu, znižuje pracovnú schopnosť, znižuje sústredenost' detí v škole, v extrémnych prípadoch vedie k siucídiu**
- 🦋 **Intermitentný priebeh, objavuje sa v atakoch**
- 🦋 **Intenzita varíruje**
- 🦋 **Škrabanie až do krvi**
- 🦋 **Klinický prejav - exkoriácie**
- 🦋 **Lakové nechty**

Pruritus cum materia

- 🦋 **Kožné ochorenia- ekzém, atopická dermatitída, hubové infekcie kože, lichen planus, urticaria, psoriasis vulgaris zriedka, dermatitis seborrhoica, liekové exantémy**
- 🦋 **Suchá koža - asteatóza, pruritus senilis, pruritus hiemalis**
- 🦋 **Urticaria factitia - tesné šatstvo**
- 🦋 **Epizoócie- scabies, zavšivavenie**

Pruritus sine materia

- Systémové ochorenia
- Ochorenia pečene - žltáčka (stáza žlče), tehotenstvo
- Ochorenia obličiek - urémia, dialýza
- Endokrinologické ochorenia- diabetes mellitus, štítna žľaza, carcinoidný syndróm
- Hematopoetické ochorenia - anémia, polycytémia, paraproteinémia
- Malignity - M. Hodgkin, acanthosis nigricans
- CNS - delírium, senilný pruritus, sclerosis multiplex
- Parazity- ascariasis, onchocerciasis, trichinosis
- Lieky

Prurigo simplex acuta infantum

- 🐾 **Svrživé kožné erupcie**
- 🐾 **Deti 2-8 rok života**
- 🐾 **primárne morfa urtica - končatiny, trup→ seropapule**
- 🐾 **Etiológia - potravinové Ag, reakcia na poštípanie hmyzom (blcha, roztoče, komáre), lieky**
- 🐾 **Dg- i.c. testy pozit.**
- 🐾 **Th - antihistaminiká, zmena prostredia, dezinsekcia prostredia**

Prurigo simplex subacuta

- 2/3 ženy, vek 20-30 rokov, okolo menopauzy
- primárna morfa - séropapula, urtikariálna morfa -
tuhá infiltrácia → exkoriácia → hyperpigmentácie,
hypopigmentácie
- symetricky - extenzory ramien, chrbát, laterálne
strany stehien, horná časť hrudníka → exantém
- Priebeh - mesiace → roky
- Liečba - etiologická, systémová glukokortikosteroidy,
antihistaminiká, trankvilizéry,
neuroplegiká

Prurigo simplex subacuta

- ❧ Patogenéza (začína typ I →typ IV Coombs a Gell)
- ❧ Hormonálne vplyvy - kontraceptíva, alergia na progesterón, deficiencia androgénu u mužov
- ❧ Poruchy GIT-u - hypoacidita, anacidita, achylia, chronická gastritída, gastro-duodenálny ulkus, kandidóza
- ❧ Ochorenia pečene
- ❧ Parazity- ascariasis, oxyuriasis
- ❧ Gynekologické poruchy- premenštruačná mastalgia, polymenorrhoea, ovariálne cysty, hyperplazia endometria
- ❧ Fokálna infekcia

Prurigo subacuta et chronica- patogenéza

- 🦋 Prurigo diabetica
- 🦋 Prurigo gestationis (2-3 mesiac gravidity)
- 🦋 Prurigo hepatica
- 🦋 Prurigo lymphatica - nešpecifický fenomén u chronickej lymfocytovej leukémie
- 🦋 Prurigo lymphogranulomatotica - nešpecifický fenomén M.Hodgkin
- 🦋 Prurigo dysmenorrhoeica -predmenštručná erupcia na hrudníku

Prurigo simplex chronica

- 🦋 **Primárna morfa - perzistujúce urtikariálne papuly a noduly → exkoriácie → hyperpigmentácie, hypopigmentácie**
- 🦋 **končatiny**
- 🦋 **Trvanie roky**

Neurodermitis circumscripta

- Ohraničené chronické zápalové lichenifikované ložisko-
intenzívne svrbenie najmä v noci → trenie
a škrabanie → hyperpigmentácie
- ↑ ženy
- Patogenéza- predispozícia → zápalová reakcia po lokálnom
škrabaní → typická lichenifikácia
- Len 1 ložisko - šija, krk, extenzory predlaktia, predkolenie,
stredná časť stehna, sakrálna, skrótum, vulva, asteatóza
- Chronický priebeh
- Th- antihistaminiká, trankvilizéry, lokálne silné
kortikosteroidy

Liekové exantémy

- Zmeny na koži a sliznici- nežiadúce účinky -
vyvíjajú sa po podávaní odporúčaných dávok
liekov p.o., i.m., i.c., i.v., po inhalácii, po absorpcii
z kože, sliznice
- 5% pacientov v dermatologickej starostlivosti
- Lieková anamnéza
- Častejšie u dospelých

Liekové exantémy- alergické reakcie patogenéza

- Liek - haptén→ viaže sa na proteín→ antigén
- Senzibilizácia→ 8-12 dní tvorba protilátok
- 1.typ reakcie - anafylaktická reakcia→IgE
urticaria, angioedem
- 2.typ reakcie - cytotoxická reakcia
akútna hemolytická anémia, trombocytopénia,
granulocytopénia, agranulocytóza
- 3.typ reakcie - imunokomplexová reakcia - *Arthusov typ* -
leukocytoklastická vaskulitída
- *sérová choroba*- teplota, exantém-urtikariálny, erytematózny,
polyadenitis, polyartralgia, purpura

Liekové exantémy- alergické reakcie patogenéza

- ❧ **4.typ reakcie**- oneskorený typ- sprostredkovaný bunkami (senzibilizované T-lymfocyty)
- ❧ u senzibilizovaného jedinca po novom kontakte s Ag
vývin zápalovej reakcie o 12-48 h. *tuberkulínový typ* -
alergický exantém- morbiliformný, skarlatiniformný,
rubeoliformný, erythema multiforme, erythema
nodosum, fixná lieková erupcia
ekzematózny typ - kontaktný ekzém, hematogénne
podmienенý kontaktný ekzém
- ❧ Môže byť kombinácia jednotlivých typov reakcie

Liekové exantémy- alergické reakcie

etiológia

- **Analgetiká, antipyretiká, protizápalové lieky**
- **Antibiotiká- penicilin, streptomycín, tetracyklíny, erytromycín, chloramfenikol**
- **Antiepileptiká**
- **Chemoterapeutiká- sulfonamidy**
- **Hypnotiká- barbituráty**
- **Psychotropné látky- chlorpromazín, meprobumat, benziodiazepin**
- **Ťažké kovy- soli zlata**