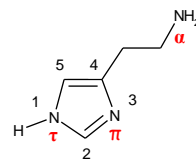


ANTI-HISTAMINICI

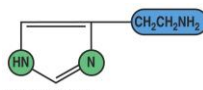
HEMIJA HISTAMINA



1910.
OTKRIĆE HISTAMINA
SIR HENRY DALE

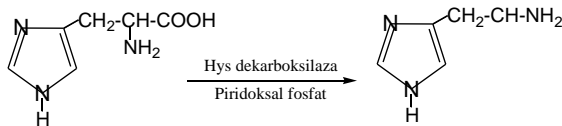


4-(1H-IMIDAZOLIL)ETANAMIN



BIOGENI AMIN
AUTOKOID = LOKALNI HORMON

Histamin (poznat od 1910. godine), 4-(1H-imidazolil) etanamin



Histidin

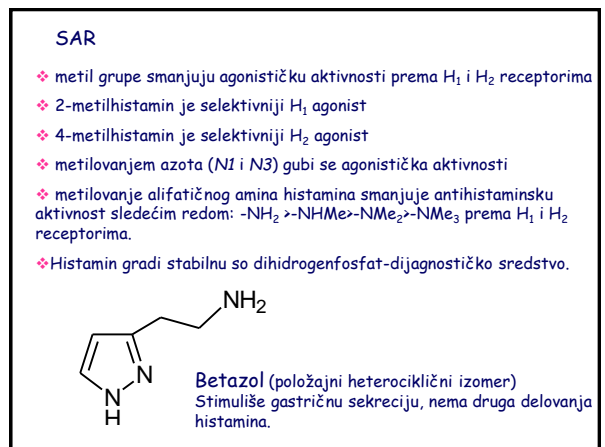
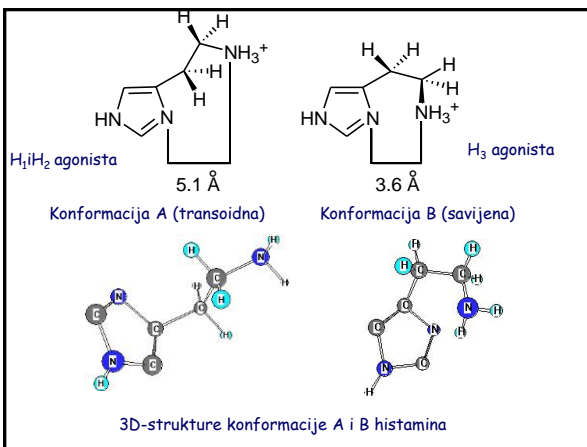
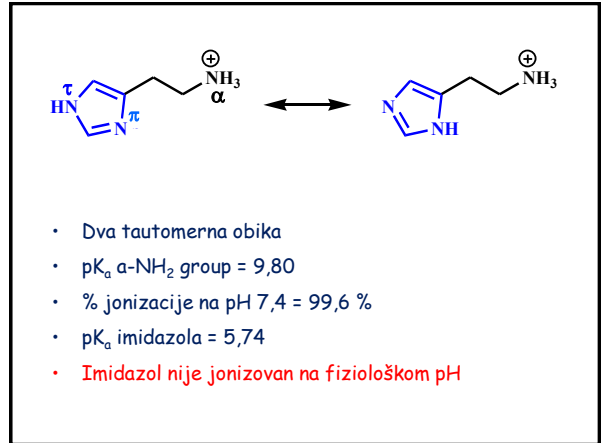
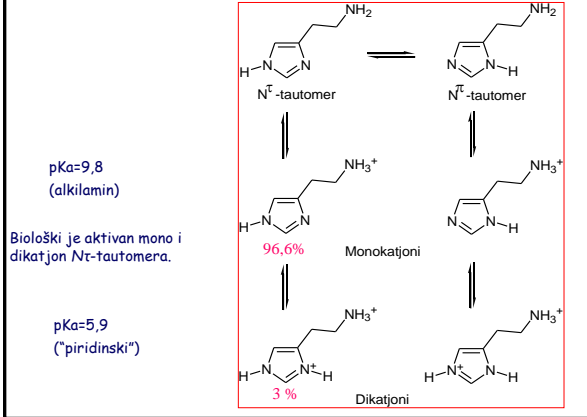
Histamin

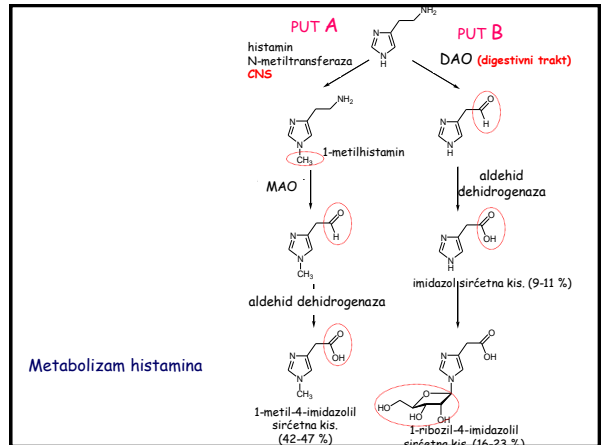
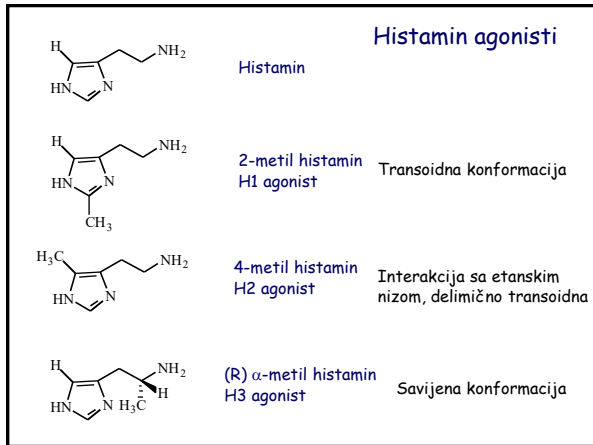
> u CNS-u, mastocitima, bazofilnim granulocitima, trombocitima, mukozi gastrointestinalnog trakta i drugim tkivima.

> U regulaciji mikrocirkulacije, sekreciji klorovodonične kiseline, stimuliše kontrakciju glatke muskulature digestivnog trakta, a izaziva i bronhokonstrikciju. Direktnim dejstvom na miokard, histamin povećava broj i snagu kontrakcija.

> imunološkim reakcijama antigen-antitelo. Histamin se oslobađa u početnoj fazi inflamacije, uloga u nastanku ulkusa.

Tautomerija i protonakceptorske osobine histamina





HISTAMINSKI RECEPTORI

RECEPTOR	MEHANIZAM	FUNKCIJA	ANTAGONISTI
H1	G_q	<ul style="list-style-type: none"> sistemska vazodilatacija bronhokonstrikcija (astma) sinteza PG 	<ul style="list-style-type: none"> antagonisti H1 receptora difenhidramin loratadin cetirizin
H2	G $\uparrow Ca^{2+}$	<ul style="list-style-type: none"> stimulacija sekrecije želudačne kis. relaksacija glatkih mišića inhibicija sinteze At, T-ćelija proliferacija i produkcija citokina 	<ul style="list-style-type: none"> antagonisti H2-receptora ranitidin cimetidin
H3	G	<ul style="list-style-type: none"> neurotransmiter u CNS presinaptički autoreceptor 	<ul style="list-style-type: none"> antagonisti H3 receptora
H4	G	<ul style="list-style-type: none"> mastociti 	<ul style="list-style-type: none"> antagonisti H4 receptora

- ### DEJSTVA HISTAMINA (posredstvom receptora)
- efekti na glatku muskulaturu (H1) (kontrakcija većine glatkih mišića, osim glatkih mišića krvnih sudova)
 - stimulacija gastrične sekrecije (H2)
 - kardiovaskularni efekti
 - srčana stimulacija-povećana v i minutni volumen srca (H2)
 - vazodilatacija (H1)
 - povećana vaskularna permeabilnost (H1)
 - Svrab-zbog stimulacije završetaka senzornih nerava
 - dejstva na CNS
 histamin je transmiter u CNS-u (uloga medijatora u nekim tipovima povraćanja); inhibira oslobađanje neurotransmitera, spavanje, apetit, ponašanje...

Antagonisti H₁ receptora-**antialergici**,
Antagonisti H₂ receptora-**antiulkusni lekovi**.

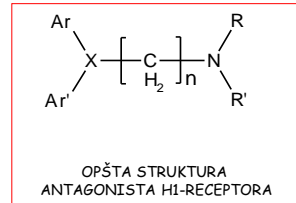
ANTAGONISTI H₁ RECEPTORA HISTAMINA (ANTIALERGIČI)

H₁-smešteni u zidovima krvnih sudova, bronhijama, atrijumu miokarda, koži

Terapijska primena: simptomatsko lečenje alergijskih stanja.

- Prva generacija (od 1945. g; prvi: difenhidramin) (etilaminska struktura, sedativni i antiholinergički efekti)
- Druga generacija (od 1985. g; prvi: terfenadin) (triciklična struktura, manje nus pojava)

Antihistaminici prve generacije: klasični antihistaminici



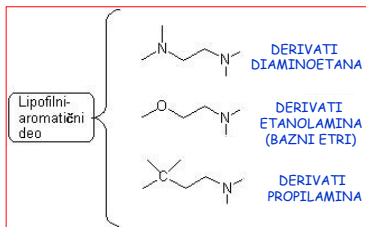
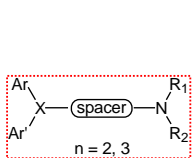
pKa 8.5-10

X=O, C, N n=2-3

NRR'- protonovan na fiziološkom pH

RR' - metil; produžavanjem i račvanjem: ↓ antihist. i ↑ antiholinerg. i lokalno anestet.

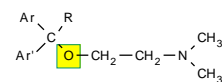
Antihistaminici prve generacije: klasični antihistaminici



PREMA STRUKTURI SREDIŠNJEG NIZA

OPŠTA FORMULA ANTIHISTAMINIKA

1) Aminoalkil etri

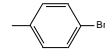


Difenhidramin (2-difenilmetoksi-N,N-dimetiletanamin); BENADRYL



H

Bromdifenhidramin* 2-[(4 bromofenil)fenilmetoksi]-N,N-dimetiletanamin



H

Doksilamin*



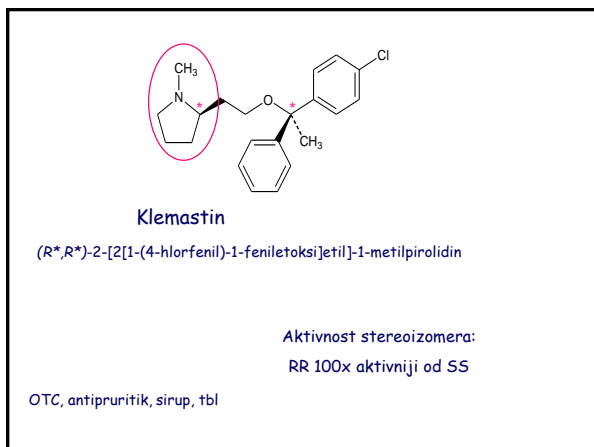
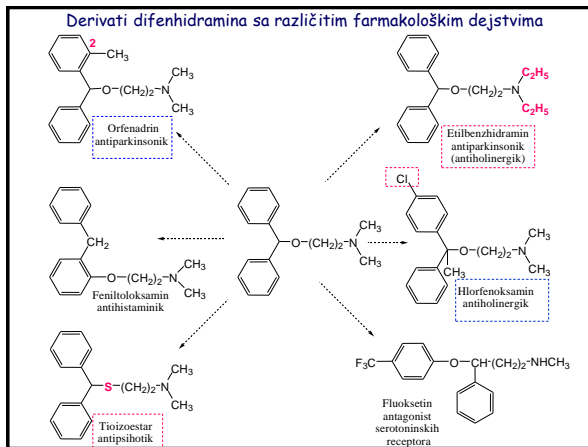
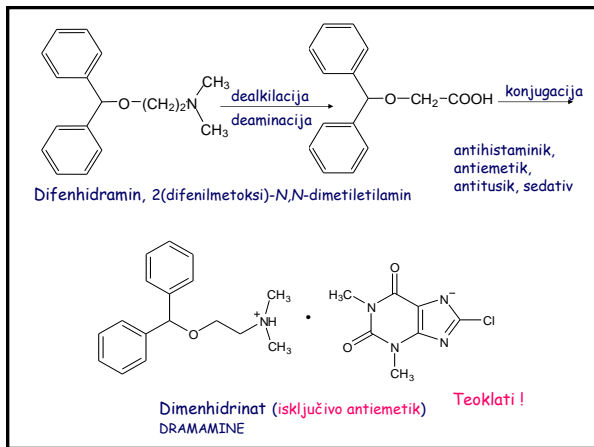
CH₃

Karbinoksamin*



H

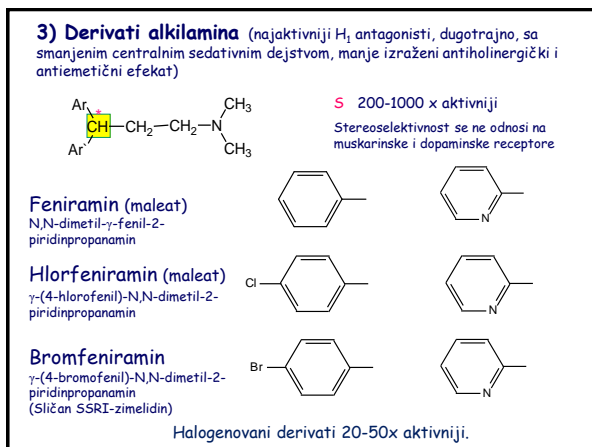
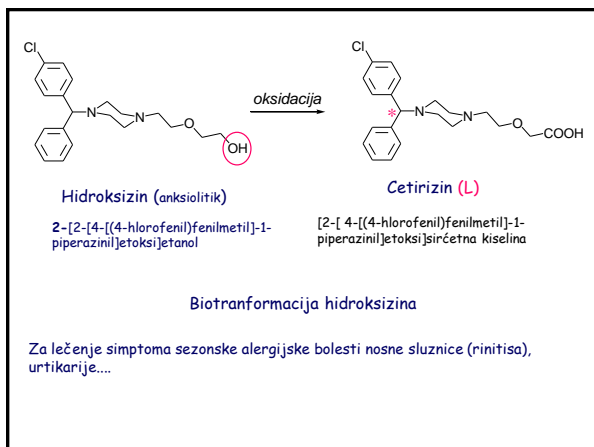
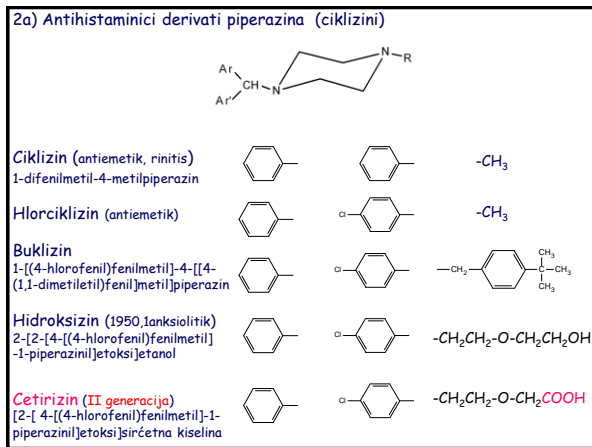
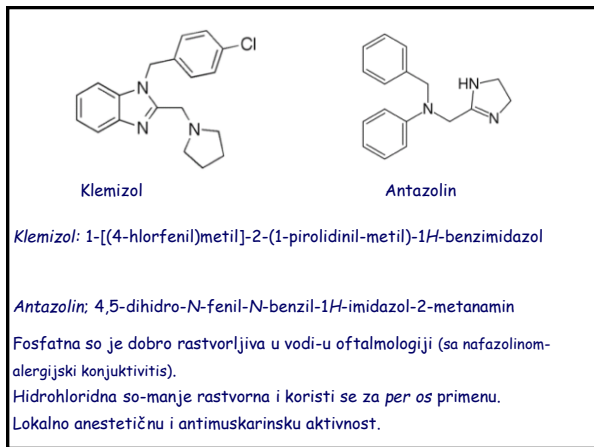
S, antiholinergički efekat, sedativni



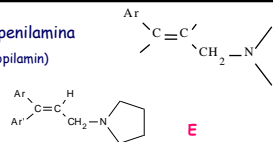
2) Derivati etilendiamina (nisu antiemetici)

ANTIISTAMINIK	Ar	Ar'
Piribenzamin (Tripelenamin) N,N-dimetil-N-(fenilmetil)-N'-2-piridinil-1,2-etandiamin (psihoaktiv, sl. fluvoksamina), antiholinergičko		
Hlorpiramin (kapilari kože i sluznice) N-[(4-hlorofenil)metil]-N,N'-dimetil- N-2-piridinil-1,2-etandiamin, kod akutnih alergija		
Metapirilen N, N-dimetil-N-2-piridinil- N'-(2-tienilmetil)1,2-etandiamin (insomnia)		
Tonzilamin (antipruritik) N-(4-metoksibenzil)-N',N'-dimetil-N-pirimidin-2-iletan-1,2-diamin		

Hloridi, citrati, maleati

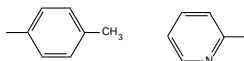


3a) Derivati 1-propenilamina (rigidan nezasićeni priopilamin)



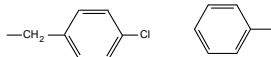
Tripolidin

2-[(*E*)-1-(4-metilfenil)-3-pirolidin-1-il-prop-1-enil]piridin



Pirotubamin

1-[(*E*)-4-(4-horofenil)-3-fenilbut-2-en-1-il]pirolidin

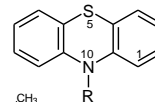


Vezivanje za receptor-rastojanje od 5 do 6 Å između tercijarne amino grupe i centra jednog aromatičnog radikala.

Uvođenjem polarne grupe na jednom od aromatičnih ciklusa dobijeni su antihistaminici koji nemaju sedativno dejstvo.

4) Triciklični antihistaminici

Derivati fenotiazina

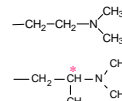


Pol 2
nesupstituisan!

Fenetazin

Prometazin (Fenergan)

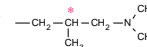
N,N,a-trimetil-10H-fenotiazin-10-etanamin, *insomnia*



Trimeprazin (tartarat)

N,N,β-trimetil-10H-fenotiazin-10-propanamin

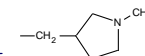
Antipruritik, sedativ, hipnotik, antiemetik



Nema razlike u aktivnosti stereoisomera

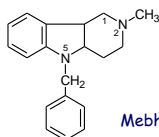
Metililazin

10-[(1-metil-3-pirolidinil)metil]-10H-fenotiazin

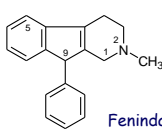


Produženjem niza i supstitucijom pol. 2 dolazi do smanjenja AH i povećanja psihoterapeutskeg efekta.

Derivati 1,2,3,4-tetrahidro-γ-karbolina (5H-pirido-[4,3,-b] indol)

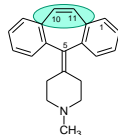


Mebidrolin



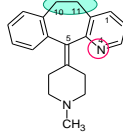
Fenindamin

Derivati dibenzo-[a,d]-cikloheptena (S fenotiazina zamenjen vinil, etil grupom)



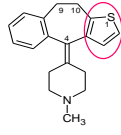
Ciproheptadin

H₁, 5HT₂
antipruritik, sedativ



Azatadin

4-aza-10,11-dihidrociproheptadin
Dugodelujući antihistaminik,
antiserotoninski efekat



Pizotilin

antimigrenik,
stimulator apetita

H1 ANTAGONISTI

prva generacija antihistaminika

uzrokuju **sedaciju u terapijskim dozama**

- deluju na holinergičke i adrenergičke receptore autonomnog nervnog sistema

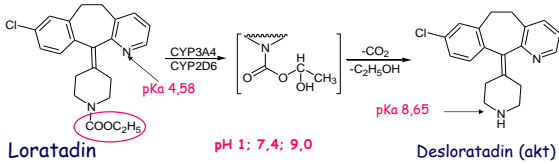


druga generacija antihistaminika

"nesedirajući" antihistaminici

- sličniji farmakološki nego strukturno
- selektivni za H1 receptore (manja sedacija)
- zwitter joni na fiziološkom pH, polarni
- spora disocijacija iz kompleksa sa receptorom, aktivni metaboliti
- gotovo bez antiholinergičkih efekata
- neki mogu da budu kardiotoksični (u određenim okolnostima)

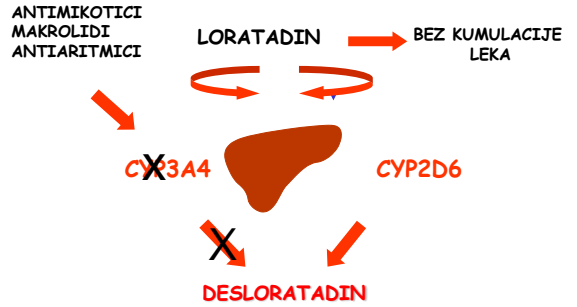
II Dugodelujući antihistaminici bez sedativnog dejstva
(antihistaminici druge generacije)



Strukturno sličan azatadinu-bazni ter N zamenjen neutralnim karbamatom. **Selektivna antagonistička aktivnost na periferne H1-receptore!** Za lečenje alergija, nema sedativno i antiholinergičko dejstvo.

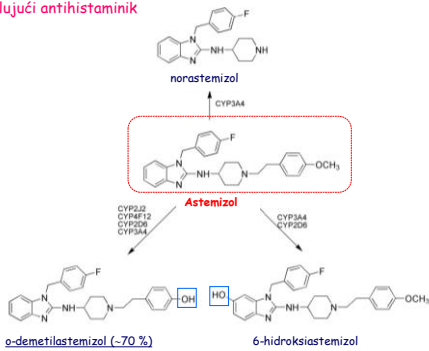
Loratadin: 4-(8-hlor-5,6-dihidro-11H-benzo[5,6]ciklohepta[1,2-b]piridin -11-iliden-1-piperidin karbonske kiseline etil ester

LORATADIN



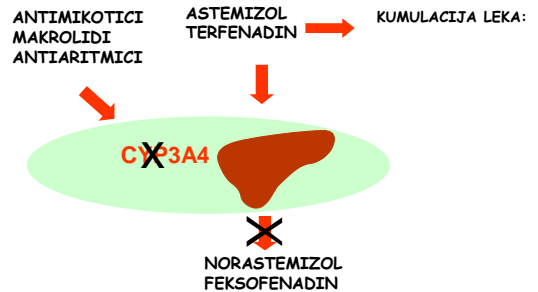
Astemizol; 1-[(4-fluorofeni)metil]-N-[1-[2-(4-metoksifenil)etil]-4-piperidini]-1H-benzimidazol-2-amin.

Cilj: dugodelujući antihistaminik



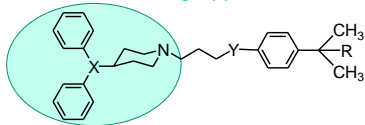
U visokim dozama dovedi do aritmija-ako se daje istovremeno sa lekovima koji inhibiraju njegov metabolizam (antimikotici-ketokonazol, flukonazol) ili makrolid-eritromicin.

KARDIOTOKSIČNOST ASTEMIZOLA I TERFENADINA

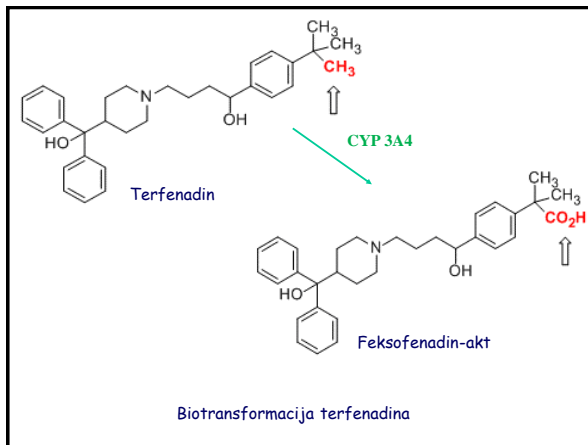


Terfenadin i derivati

Analogno piperazinskim antihistaminicima

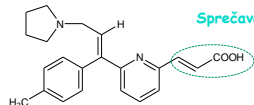


TERFENADIN α-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-4-(hidroksi difenilmetil)-1-piperidin butanol	-CHOH	-CHOH	-CH ₃
FEKSOFENADIN α,α-dimetil-4-[1-hidroksi-4-[4-hidroksi difenil metil]-1-piperidinil]butil]-benzensirćetna kis.	-CHOH	-CHOH	-COOH
EBASTIN 1-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]-4-[4-(difenil-metoksi)-1-piperidinil]-1-butanon	-CH-O-	-C=O	-CH ₃
KAREBASTIN	-CH-O-	-C=O	-COOH

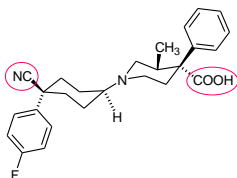


III Antihistaminici sa dugim dejstvom za lokalnu primenu (u okulistici i otorinolaringologiji)

Sprečava prolaz u HEB



Akrivastin (sa pseudoefedrinim)
Analog triprolidina+karboksietenil
Bez antiholinergičkog dejstva

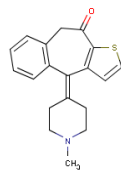


Levokabastin (kapi za oči i nos)

[3S-[1(cis),3 α,4β]]-1-[4-cijano-4-(4-fluorofenil)cikloheksil]-3-metil- 4-fenil-4-piperidinkarboksilna kis.

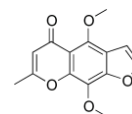
Amfoterne i polarne molekule koje ne ispoljavaju sistemsko dejstvo, nemaju sedativan efekat.

INHIBITORI OSLOBAĐANJA HISTAMINA (ne vezuju se direktno za histaminske receptore)

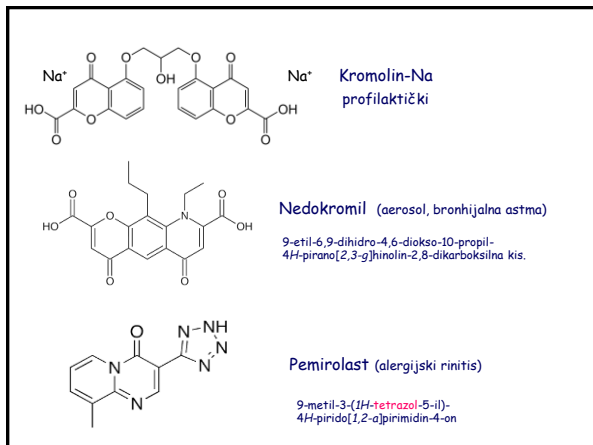


Ketotifen (fumarat)
Triciklična struktura
Stabilizator mastocita, antiasmatic
Kapi za oči; Per os-prevenicija astme

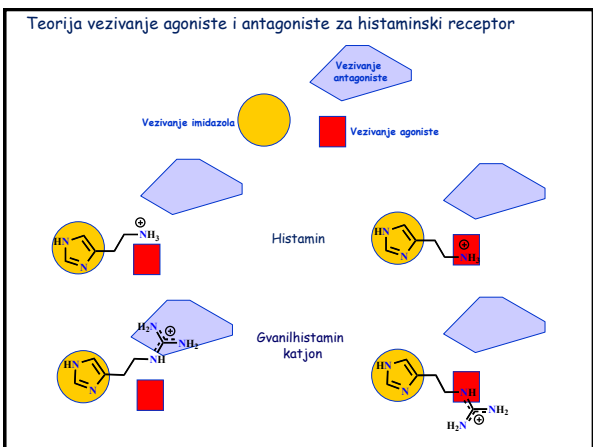
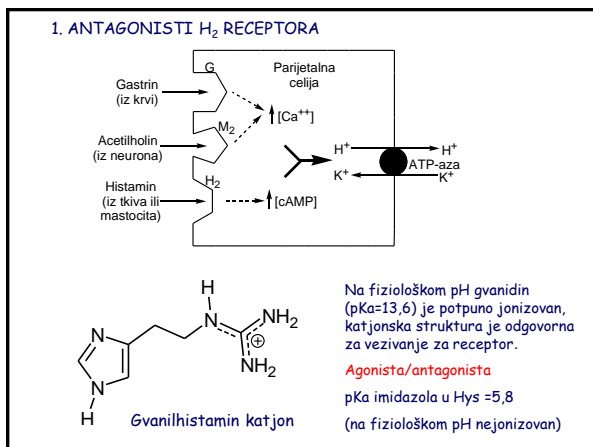
4,9-dihidro-4-(1-metil-4-piperidiniliden)-10H-benzo[4,5]ciklohepta [1,2-b]trifen-10-on



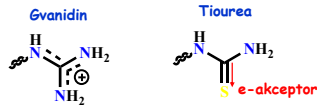
Kelin
Prirodni proizvod
(4,9-dimetoksi-7-metilfuro[3,2-g]hromen-5-on)
Hromon-1,4-benzopiron



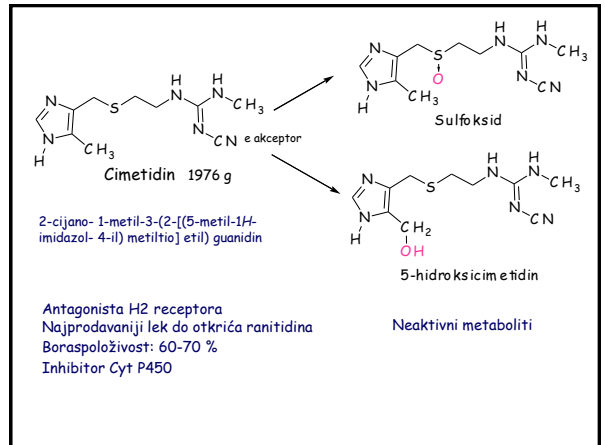
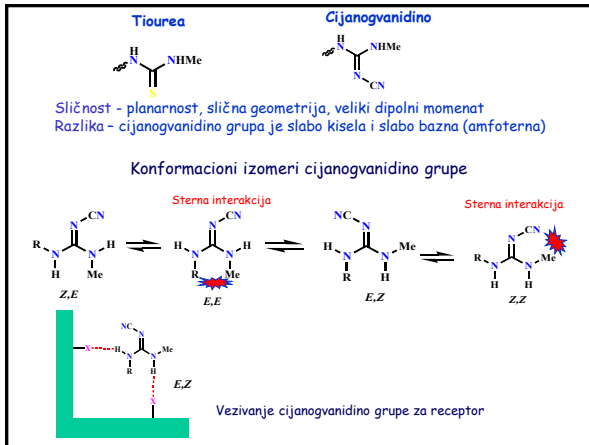
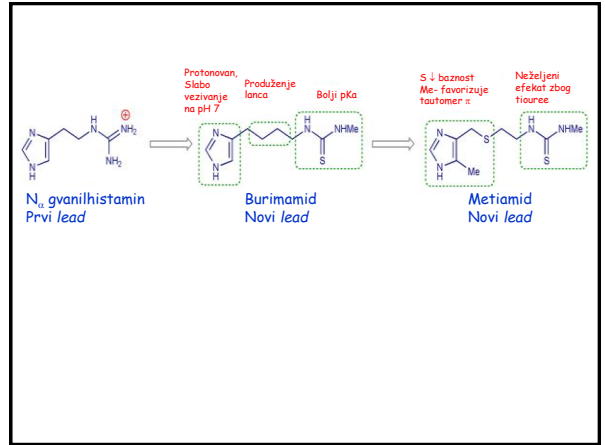
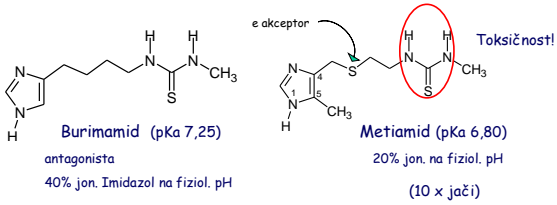
ANTIULKUSNI LEKOVI

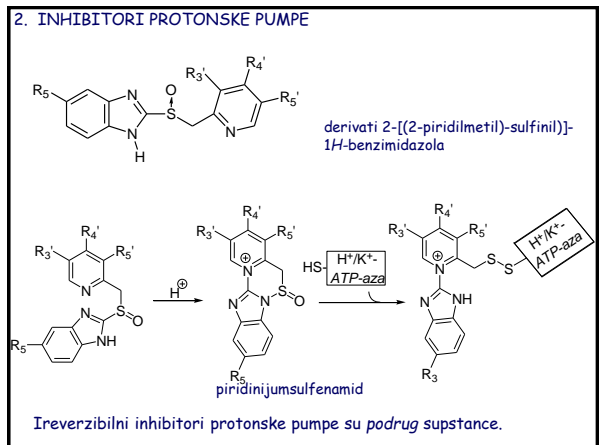
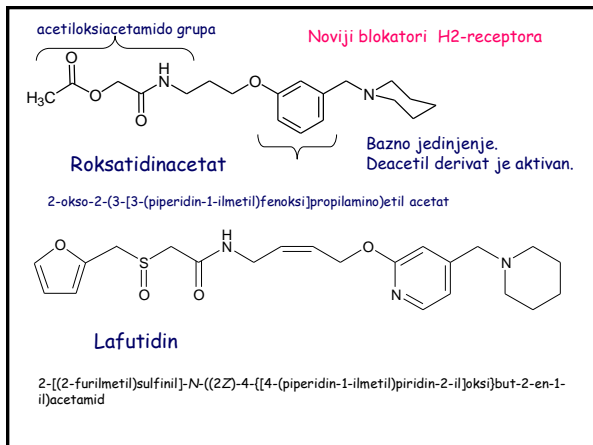
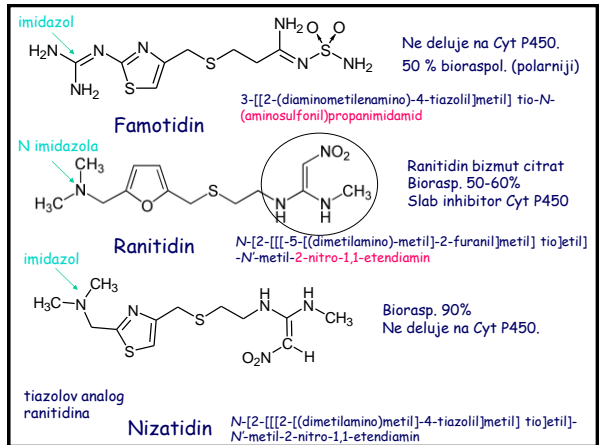
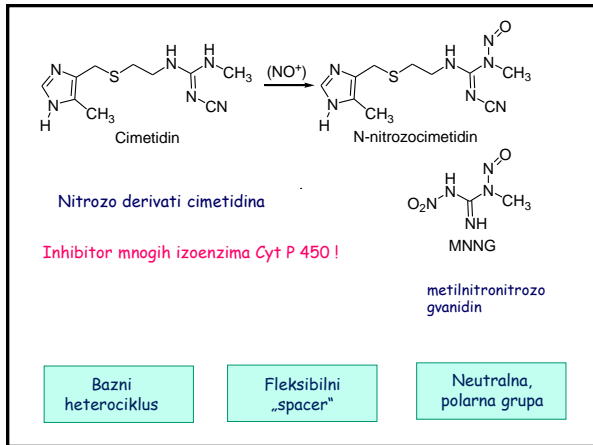


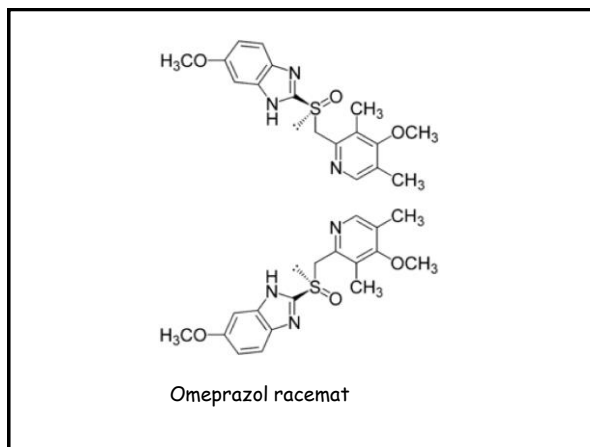
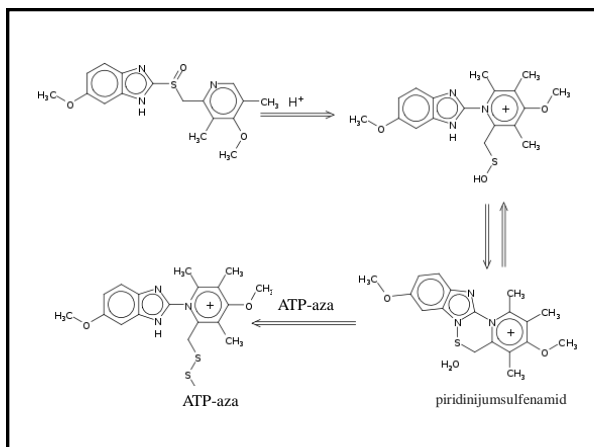
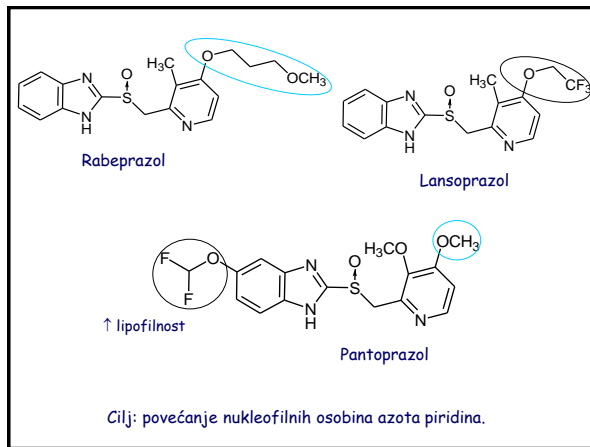
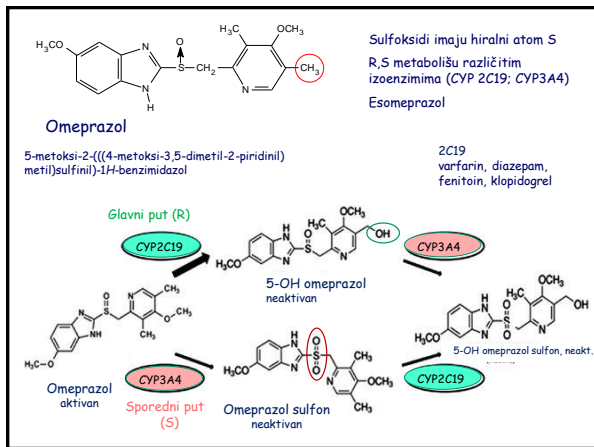
Produženje niza i zamena baze gvanidino grupe neutralnom tioureom

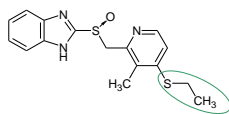


Sličnost - planarnost, geometrija, veličine, polarnost, građenje H-veze
Razlika - Tiourea je neutralna dok je gvanidin bazan i jonizovan









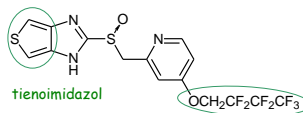
Disuprazol

elektron donorske grupe sa S

Disuprazol: 2-(3-metil-4-etilpiridin-2-il)metilsulfonilimidazol

Saviprazol: 4-(4-(2,2,3,3,4,4,4-heptafluorobutoksipiridin-2-il)metilsulfonil-tieno [3,4-d] imidazol

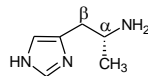
U *p*-položaju sadrže elektrondonornu grupu sa sumporom ili derivati *tienoimidazola*.



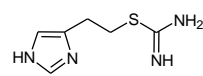
Saviprazol

AGONISTI I ANTAGONISTI H₃ RECEPTORA

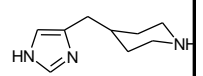
H₃ agonisti (supst. NH₂ histamina)



R- α -metilhistamin

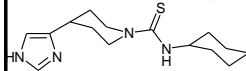


Imetit

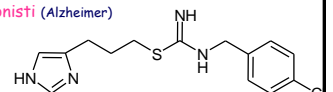


Imepip

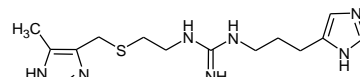
H₃ antagonisti (Alzheimer)



Tioperamid



Klobenpropit



Impromidin (potencijalno antiulkusni lek)