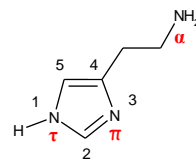


ANTI-HISTAMINICI

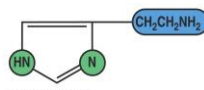
HEMIJA HISTAMINA



1910.
OTKRIĆE HISTAMINA
SIR HENRY DALE

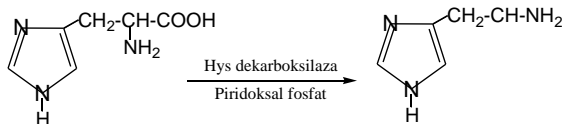


4-(1H-IMIDAZOLIL)ETANAMIN



BIOGENI AMIN
AUTOKOID = LOKALNI HORMON

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



Histidin

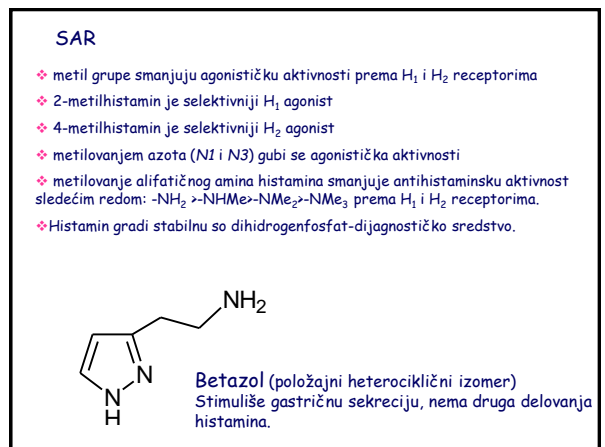
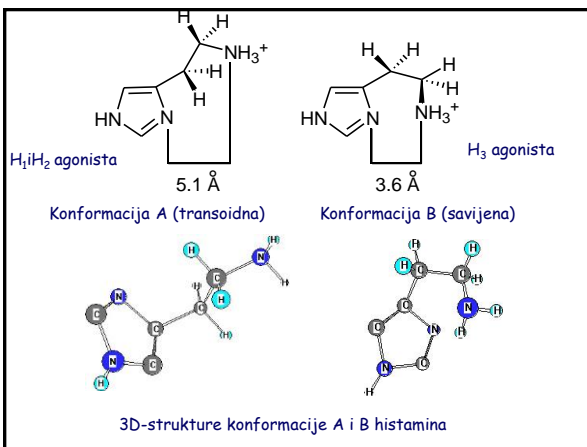
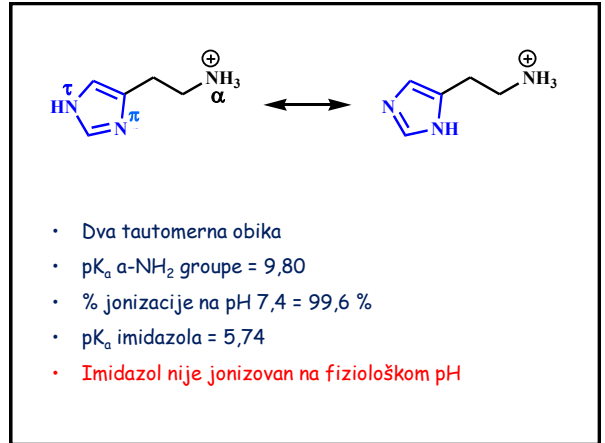
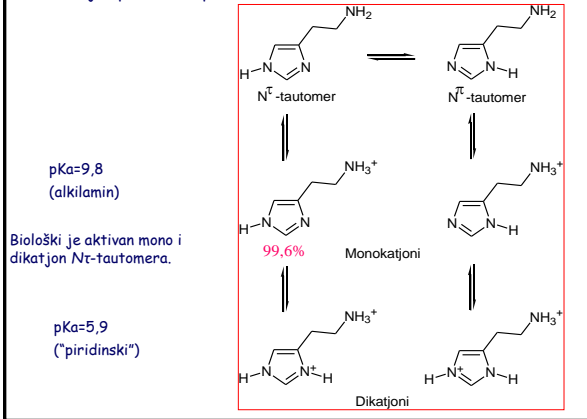
Histamin

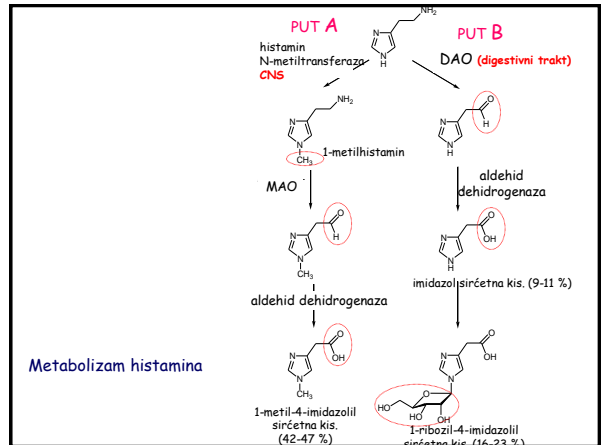
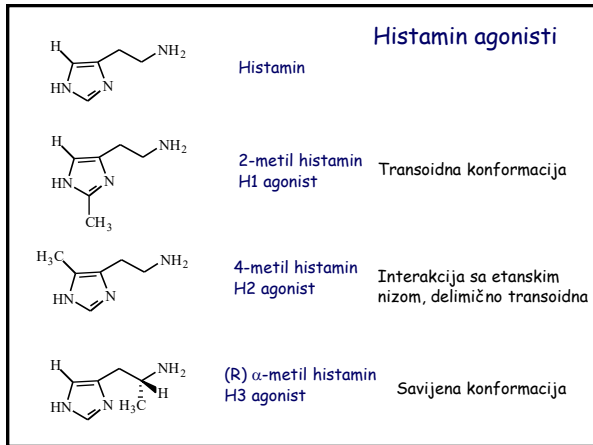
> u CNS-u, mastocitima, bazofilnim granulocitima, trombocitima, mukozi gastrointestinalnog trakta i drugim tkivima.

> 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 ↑ Ca ²⁺	<ul style="list-style-type: none"> stimulacija sekrecije želudačne kis. relaksacija glatkih mišića inhibicija sinteze At, T-čelija 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...

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

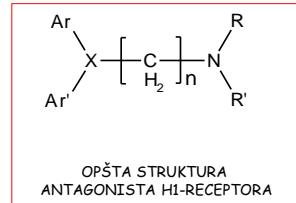
ANTAGONISTI H1 RECEPTORA HISTAMINA (ANTIALERGIČI)

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



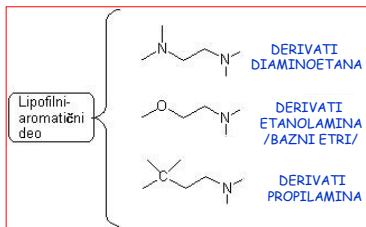
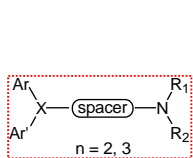
pKa 8.5-10

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

NRR'- protonovana na fiziološkom pH

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

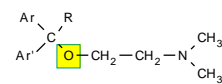
Antihistaminici prve generacije: klasični antihistaminici



PREMA STRUKTURI SREDIŠNJEG NIZA

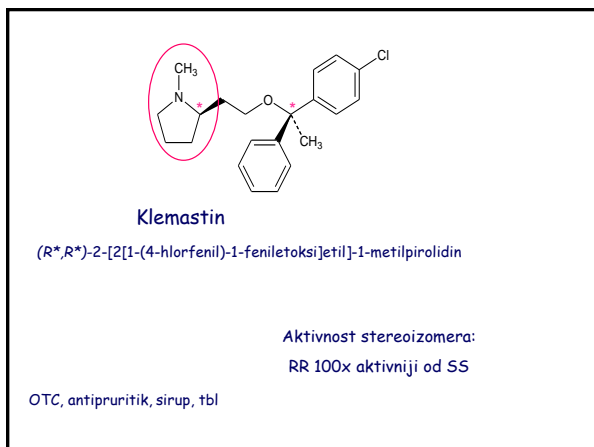
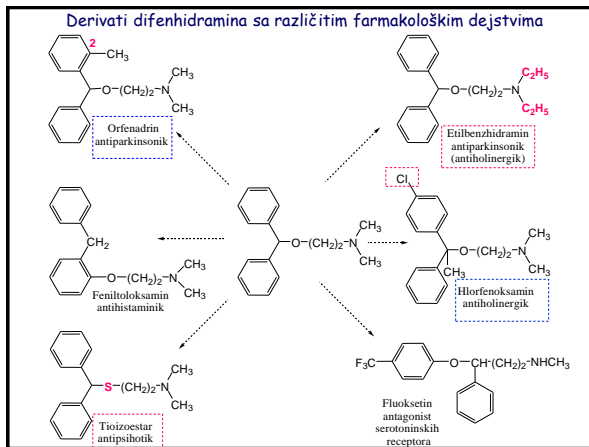
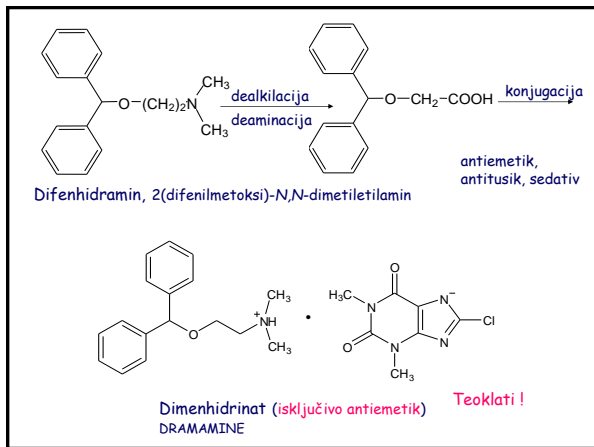
OPŠTA FORMULA ANTIHISTAMINIKA

1) Aminoalkil etri



Difenhidramin (2-difenilmetoksi-N,N-dimetiletanamin); BENADRYL		H
Bromdifenhidramin* 2-((4 bromofenil)fenilmetoksi)-N,N-dimetiletanamin		H
Doksilamin*		CH ₃
Karbinoksamin*		H

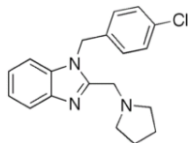
S, antiholinergički efekat, sedativni



2) Derivati etilendiamina (nisu antiemetici)

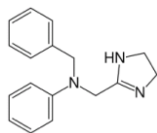
Hloridi, citrati, maleati

ANTIISTAMINIK	Ar	Ar'
Piribenzamin (Tripelenamin) N,N-dimetil-N-(fenilmetil)-N'-2-piridinil-1,2-etandiamin (psihoaktiv; sl: Fluvoksaminu, rekreativno sa pentazocinom)		
Hlorpiramin (kapilari kože i sluznice) N-[(4-hlorofenil)metil]-N,N-dimetil-N'-2-piridinil-1,2-etandiamin (antipruritik, vazokonstriktorno, sedativno)		
Metapirilen N,N-dimetil-N'-2-piridinil-N-(2-tienilmetil)-1,2-etandiamin (insomnia, povučen zbog oštećenja jetre)		
Tonzilamin (antipruritik) N-(4-metoksibenzil)-N',N'-dimetil-N-pirimidin-2-iletan-1,2-diamin		



Klemizol

1-((4-hlorofenil)metil)-2-(1-pirolidinil-metil)-1H-benzimidazol



Antazolin

4,5-dihidro-N-fenil-N-benzil-1H-imidazol-2-metanamin

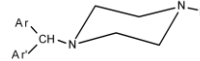
Antazolin

Fosfatna so je dobro rastvorljiva u vodi-u oftalmologiji (sa nafazolinom- alergijski konjuktivitis).

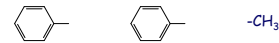
Hidrohloridna so-manje rastvorna i koristi se za per os primenu.

Lokalno anestetičnu i antimuskarinsku aktivnost.

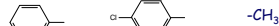
2a) Antihistaminici derivati piperazina (ciklizini)



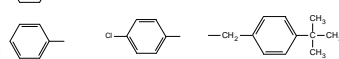
Ciklizin (antiemetik, rinitis)
1-difenilmetil-4-metilpiperazin



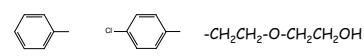
Hlorciklizin (antiemetik)



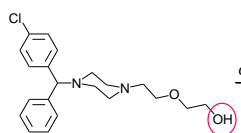
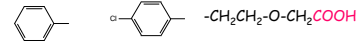
Buklizin
1-((4-hlorofenil)fenilmetil)-4-[[4-(1,1-dimetiletil)fenil]metil]piperazin



Hidroksizin (anksiolitik)
2-[2-[4-((4-hlorofenil)fenilmetil)-1-piperazinil]etoksi]etanol



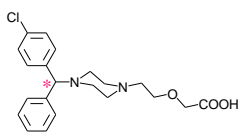
Cetirizin (II eneracija)
[2-[4-((4-hlorofenil)fenilmetil)-1-piperazinil]etoksi]sirćetna kiselina



Hidroksizin (anksiolitik)

2-[2-[4-((4-hlorofenil)fenilmetil)-1-piperazinil]etoksi]etanol

oksidacija



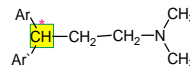
Cetirizin (L)

[2-[4-((4-hlorofenil)fenilmetil)-1-piperazinil]etoksi]sirćetna kiselina

Biotranformacija hidroksizina

Za lečenje simptoma sezonske alergijske bolesti nosne sluznice (rinitisa), urtikarije....

3) Derivati alkilamina (dugotrajno, sa smanjenim centralnim sedativnim dejstvom, manje izraženi antiholinergički i antiemetični efekat)

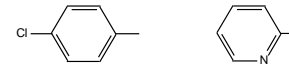


S 200-1000 x aktivniji
Stereoselektivnost se ne odnosi na muskarinske i dopaminske receptore

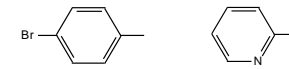
Feniramin (maleat)
N,N-dimetil-γ-fenil-2-piridinpropanamin



Hlorfeniramin (maleat)
γ-(4-hlorofenil)-N,N-dimetil-2-piridinpropanamin



Bromfeniramin
γ-(4-bromofenil)-N,N-dimetil-2-piridinpropanamin
(Sličan SSRI-zimelidin)



Halogenovani derivati 20-50x aktivniji.

3a) Derivati 1-propenilamina

$$\text{Ar}-\text{C}=\text{C}'-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R})_2$$

$$\text{Ar}-\text{C}=\text{C}(\text{H})-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R})_2$$

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

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

4) Triciklični antihistaminici

Derivati fenotiazina

Fenetazin
 N,N,α-trimetil-10H-fenotiazin-10-etanamin, *insomnia*

Prometazin (Fenergan)
 N,N,α-trimetil-10H-fenotiazin-10-etanamin, *insomnia*

Trimeprazin (tartarat)
 N,N,β-trimetil-10H-fenotiazin-10-propanamin
 Antipruritik, sedativ, hipnotik, antiemetik

Metdilazin
 10-[(1-metil-3-pirolidinil)metil]-10H-fenotiazin
 Produženjem niza i supstitucijom pol. 2 dolazi do smanjenja AH i povećanja psihoterapeutskeg efekta.

Pol 2 nesupstituisan!

Nema razlike u aktivnosti stereoisomera

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

Mebhidrolin

Fenindamin

Derivati dibenzo-[a,d]-cikloheptena

Ciproheptadin
 H₁, 5HT₂
 Antihistaminik, antipruritik, sedativno i antimuskarinsko dejstvo.

Azatadin
 4-aza-10,11-dihidrociproheptadin

Pizotilin
 antimigrenik, stimulator apetita

H1 ANTAGONISTI

prva generacija antihistaminika


uzrokuju **sedaciju u terapijskim dozama**

- deluju na holinergičke i adrenergičke receptore autonomnog nervnog sistema

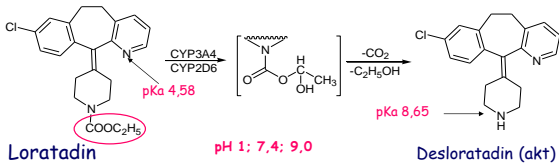
druga generacija antihistaminika

"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)



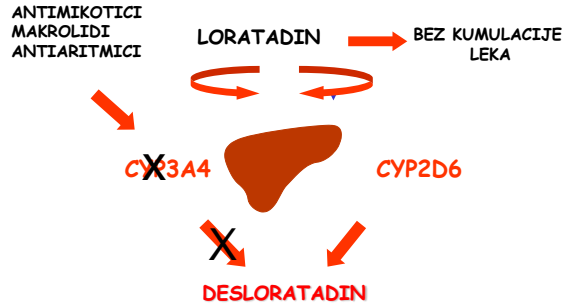
II Dugodelujući antihistaminici bez sedativnog dejstva
(antihistaminici druge generacije)



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

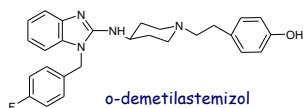
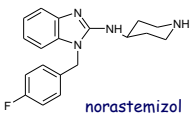
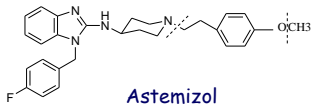
Loratadin: 4-(8-hlor-5,6-dihidro-11H-benzo[5,6]ciklohepta[1,2-b]piridin-11-iliden-1-piperidin karbonske kiseline etil ester

LORATADIN



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

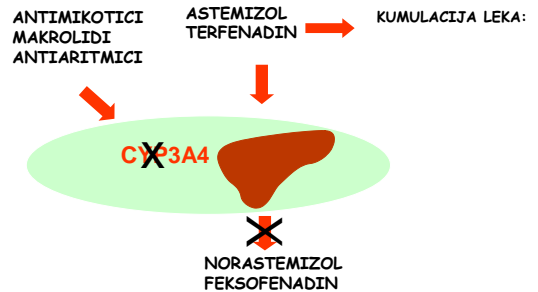
Cilj: dugodelujući antihistaminik



Aktivni metaboliti astemizola

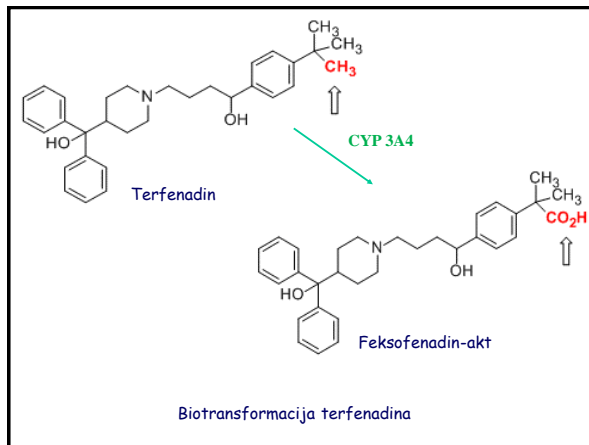
U visokim dozama dovedi do aritmija-ako se daje istovremeno sa lekovima koji inhibiraju njegov metabolizam (antimikotici-ketokonazol, flukonazol) ili makrolid-eritromicin.

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, manja sedacija

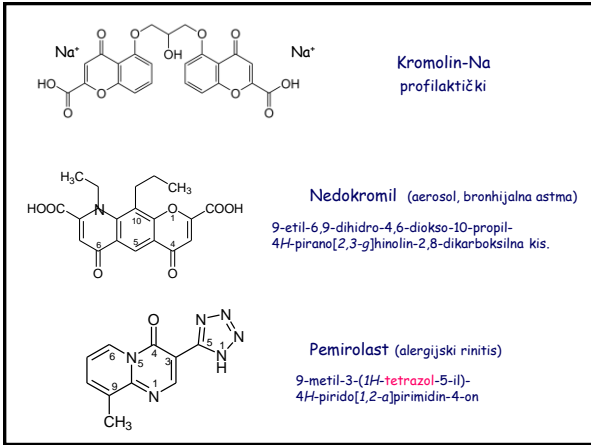
Levokabastin (kapi za oči i nos)
[3S-[1(cis),3 α, 4β]]-1-[4-cijano-4-(4-fluorofenil) cikloheksil]-3-metil-4-fenil-4-piperidinkarboksilna kis.

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

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

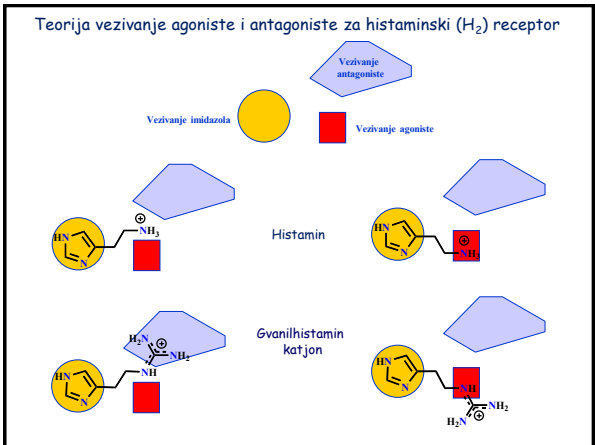
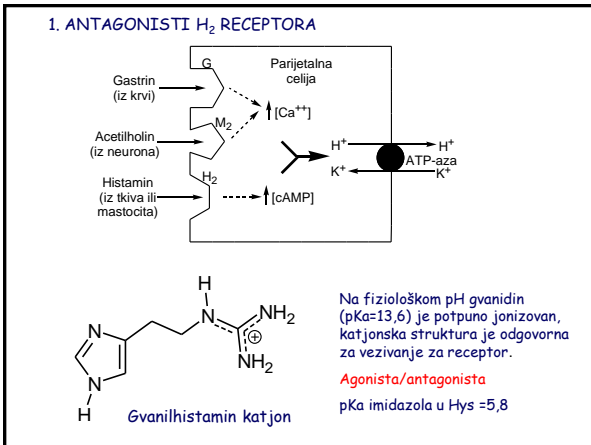
Ketotifen (fumarat)
Stabilizator mastocita
Kapi za oči; Per os-prevenција astme

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

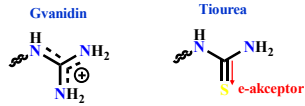


ANTIULKUSNI

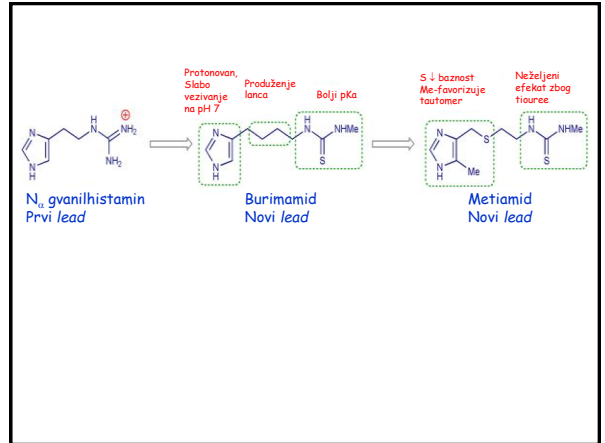
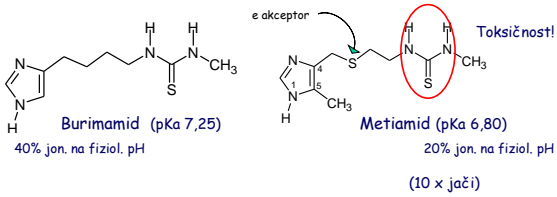
LEKOVI



Produženje niza i zamena bazne gvanidino grupe neutralnom tioureom



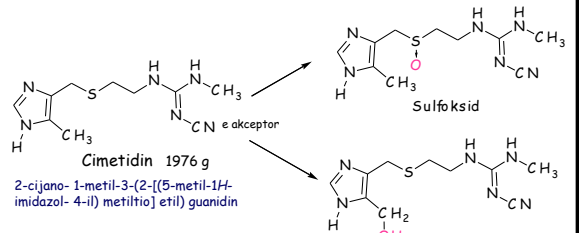
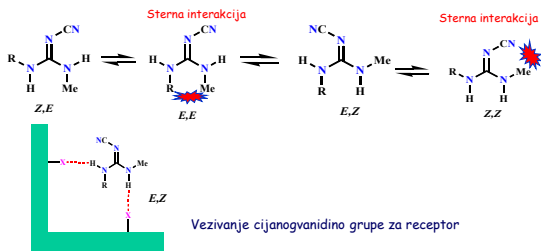
Sličnost - planarnost, geometrija, veličina, polarnost, građenje H-veze
Razlika - tiourea je neutralna dok je gvanidin bazan i jonizovan



Tiourea **Cijanogvanidino**

Sličnost - planarnost, slična geometrija, veliki dipolni momenat
Razlika - cijanogvanidino grupa je slabo kisela i slabo bazna (amfoterna)

Konformacioni izomeri cijanogvanidino grupe



Boraspoloživost: 60-70 %;
Slab antiandrogeni efekat;
Inhibitor mnogih izoenzima Cyt P 450 !

Neaktivni metaboliti

