

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА



UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC
FACULTY OF MEDICAL SCIENCES

ИНТЕГРИСАНЕ АКАДЕМСКЕ СТУДИЈЕ ФАРМАЦИЈЕ

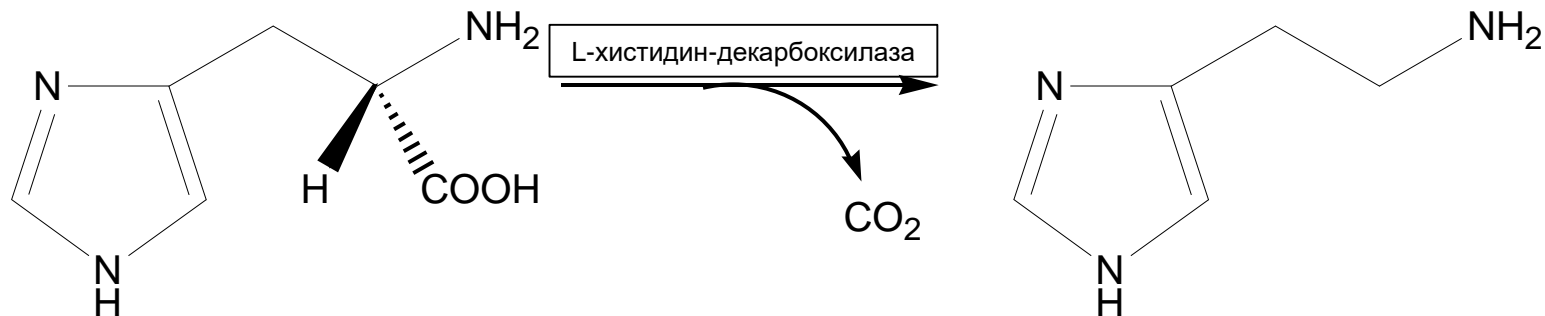
B22 - Медицинска хемија 2

Антагонисти хистаминских H_1 -рецептора

Друга недеља наставе

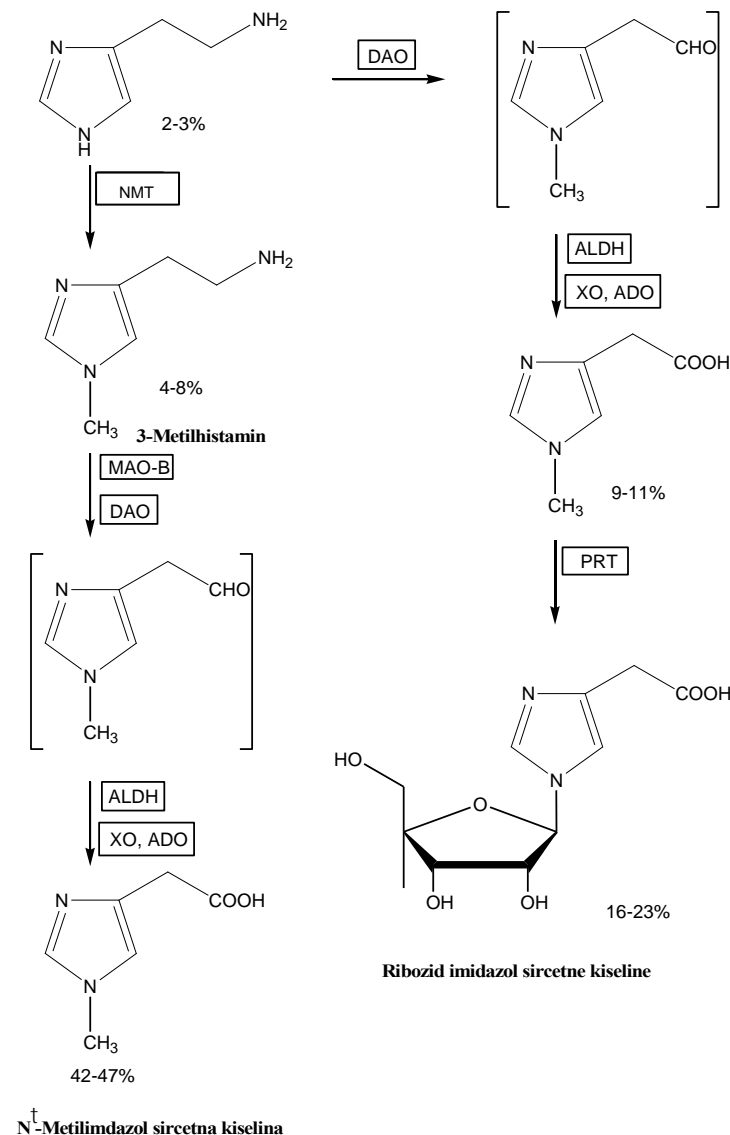
Биосинтеза хистамина

- Хистамин у организму настаје декарбоксилацијом L-хистидина, у реакцији коју катализује ензим L-хистидин-декарбоксилаза уз посредовање кофактора, пиридоксал-фосфата.
- Постоје три најзначајнија депоа хистамина:
 - (1) мастоцити у ткивима и базофилни леукоцити у крви,
 - (2) мукоза гастроинтестиналног тракта (ентерохромафине ћелије) и
 - (3) у неким регијама мозга (хистамнергички неурони).
- Након ослобађања, хистамин се брзо метаболише N-метиловањем и оксидацијом до инактивних метаболита.



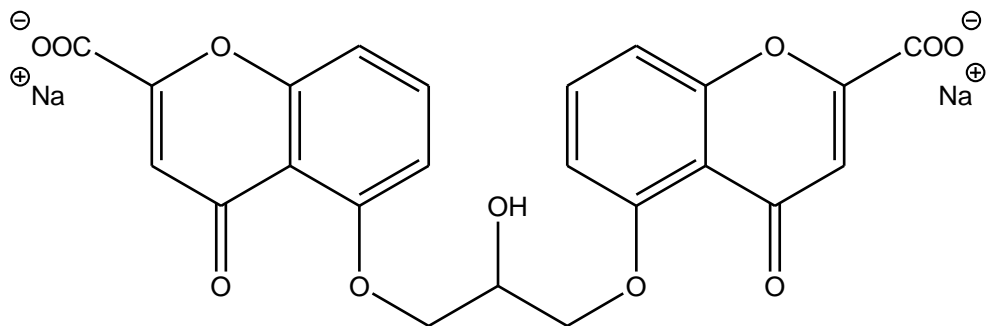
Метаболизам хистамина

- Хистамин се инактивира метиловањем имидазоловог прстена у присуству хистамин N-метил трансферазе (NMT) и оксидативном деаминацијом примарне амино групе уз помоћ ензима диамино-оксидазе (DAO или хистаминазе).
- NMT катализује премештање метил групе са S-аденозилметионина на секундарну амино групу имидазоловог прстена при чему настаје 3-метилхистамин. Део N-метилизованих метаболита се даље оксидује посредовањем моноамино оксидазе (MAO), а затим и алдехид оксидазе (ADO) до одговарајућих N-метил и имидазол сирћетних киселина.
- У присуству DAO и кисеоника долази до оксидативне деаминације хистамина и настаје имидазол-ацеталдехид који се помоћу алдехид-дехидрогеназе (ALDH) преводи у имидазол-ацетат. Мала количина ове киселине се конвертује до одговарајућег рибозида.

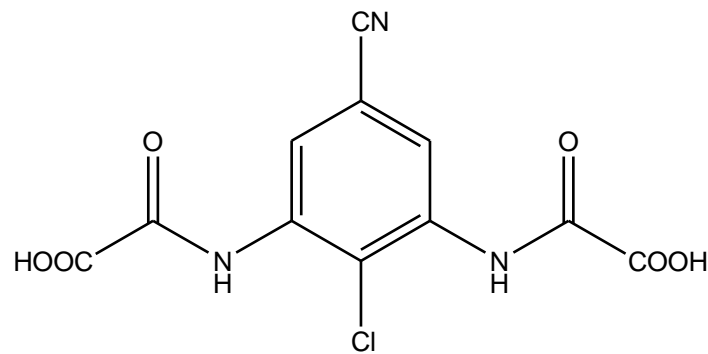


Инхибитори ослобађања хистамина

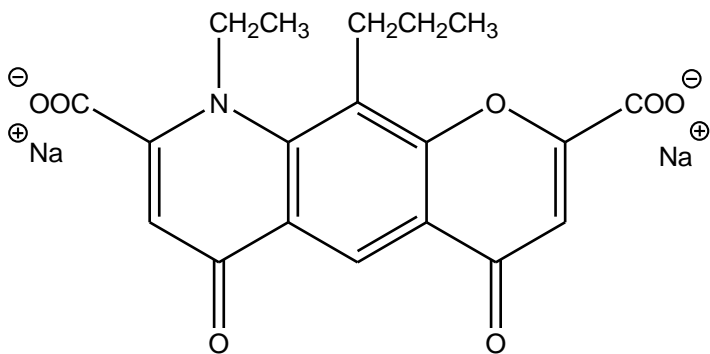
- Ова група лекова спречава ослобађање хистамина, али не спречава ефекте хистамина на рецепторе.



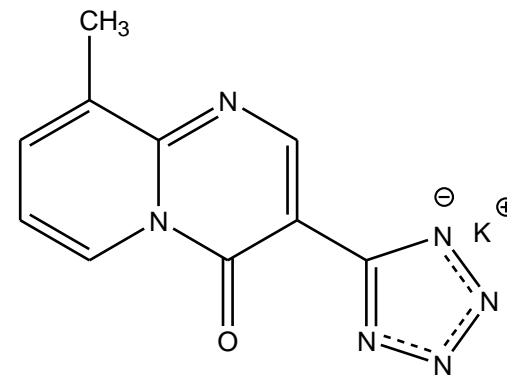
кромолин (натријум)



лодоксамид



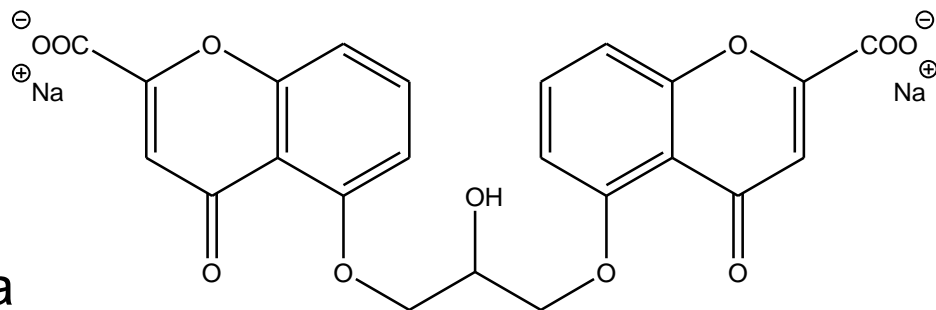
недокромил (натријум)



пемироласт

Инхибитори ослобађања хистамина - кромолин

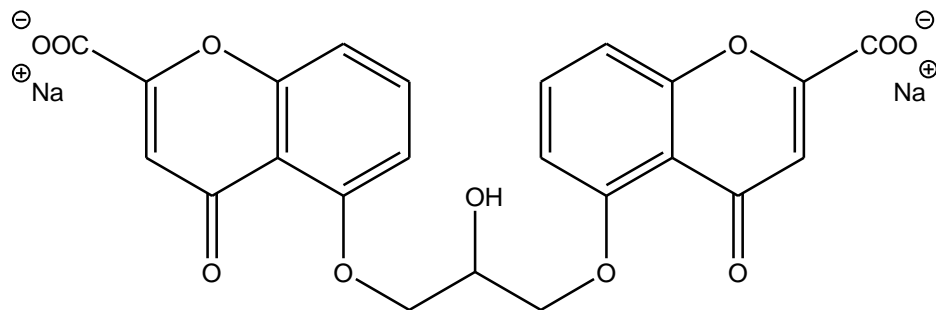
- Иако механизам деловања још увек није у потпуности истражен, зна се да кромолин инхибира дегранулацију мастоцита и последично спречава ослобађање хистамина, леукотриена и медијатора I типа алергијских реакција.
- Биорасположивост овог лека је веома ниска након *per os* примене због слабе апсорпције.
- Након инхалације, мање од 10% примењене дозе доспе у системску циркулацију.
- Не поседује класично антихистаминско ни антиинфламацијско дејство.



кромолин (натријум)

Инхибитори ослобађања хистамина - кромолин

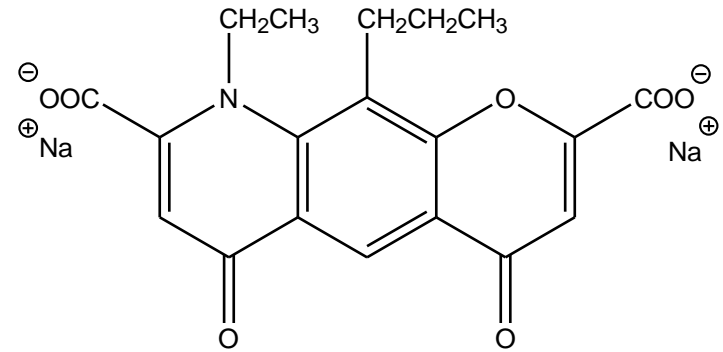
- За спречавање напада бронхијалне астме користи се инхалационо.
- За лечење алергијског ринитиса користи се у облику назалног раствора.
- За алергијски коњуктивитис и кератитис користи се у облику капи за очи.
- Код мастоцитозе користи се *per os*.



кромолин (натријум)

Инхибитори ослобађања хистамина - недокромил

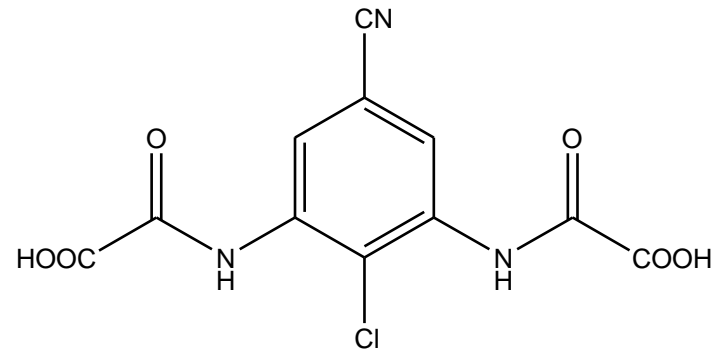
- Слично кромолину, и недокромил инхибира активацију и ослобађање медијатора попут хистамина, леукотриена, простагландина...
- Користи се за лечење алергијског коњуктивитиса у облику капи за очи.
- Некад се користио за превенцију напада астме и ХОБП-а у облику аеросола.



недокромил (натријум)

Инхибитори ослобађања хистамина - лодоксамид

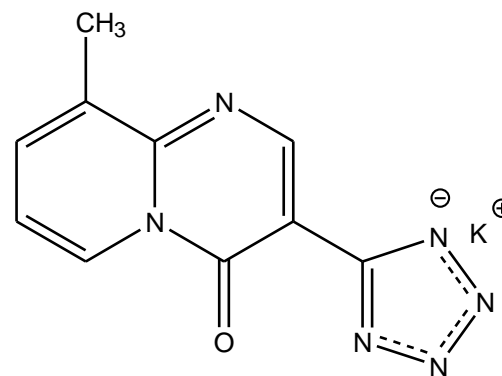
- Лодоксамид је стабилизатор мастоцита, делује тако што спречава дегранулацију и миграцију мастоцита, али и еозинофила и спречава рану и касну фазу алергијског одговора.
- За лечење алергијског коњуктивитиса и кератитиса користи се у облику капи за очи.



лодоксамид

Инхибитори ослобађања хистамина - пемироласт

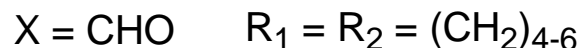
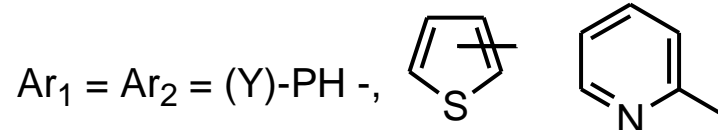
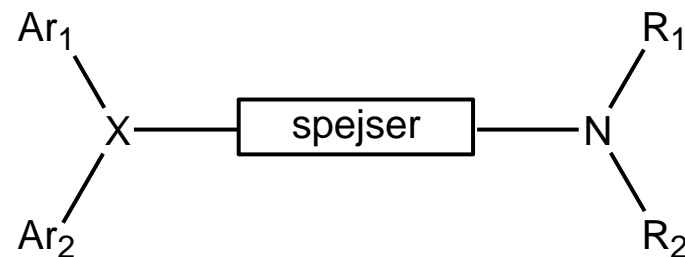
- Пемироласт делује тако што инхибира ослобађање хистамина и других инфламаторних медијатора, укључујући и леукотриене.
- За спречавање свраба изазваног алергијским коњуктивитисом користи се у облику капи за очи.



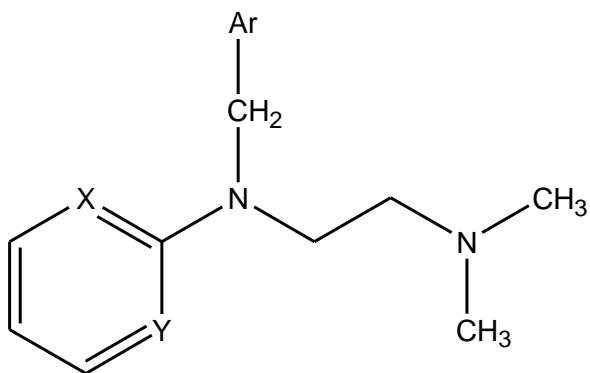
пемироласт

Антагонисти хистаминских H_1 -рецептора (Антихистаминици)

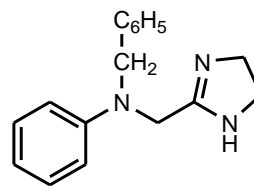
- Већина антихистаминика су инверзни агонисти - везују се за инактивну конформацију рецептора померајући равнотежу према инактивном стању.
- Неутрални антагонисти интерагују и са активном и са инактивном конформацијом рецептора.



Прва генерација антагониста хистаминских H_1 -рецептора - Етилендиамини



	X	Y	Ar
фенбензамин	CH	N	
трипеленамин	N	CH	
метапирилен	N	CH	
тонзиламин	N	N	

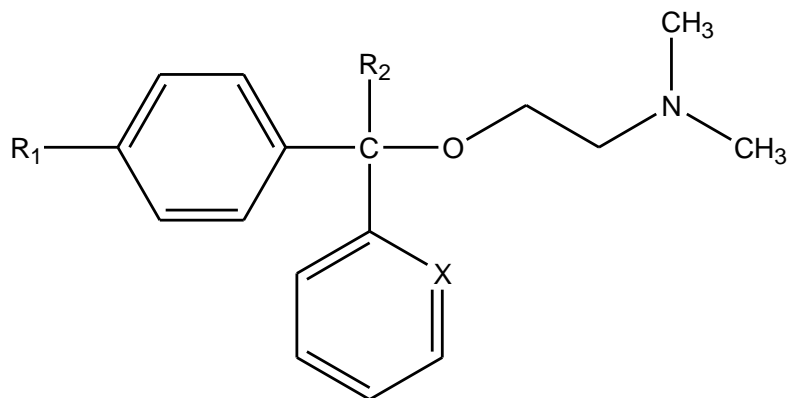


антазолин

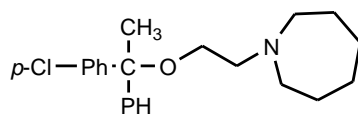
Прва генерација антагониста хистаминских H_1 -рецептора - Етилендиамини

- Етилендиамини представљају најстарију групу антихистаминика од којих је фенбензамин први из групе. Већина ових агенаса су још увек терапијски значајни.
- Сви лекови из ове групе у својој структури садрже етилендиамински спејсер, сем антазолина који у својој структури, уместо терцијарног алкил амина, садржи имидазолин.
- Метаболишу се N-деметиловањем, постепеном деаминацијом и грађењем кватернарних глукуронида.
- Сви лекови из ове групе могу да изазову седацију која настаје као последица дејства лека на ЦНС и недовољне селективности за H_1 -рецепторе.

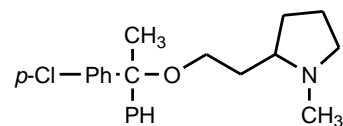
Прва генерација антагониста хистаминских H_1 -рецептора - Базни етри



	R_1	R_2	X
дифенхидрамин	H	H	CH
бромдифенхидрамин	Br	H	CH
хлордифенхидрамин	Cl	H	CH
карбиноксамин	Cl	H	N
доксиламин	H	CH ₃	N



сетастин



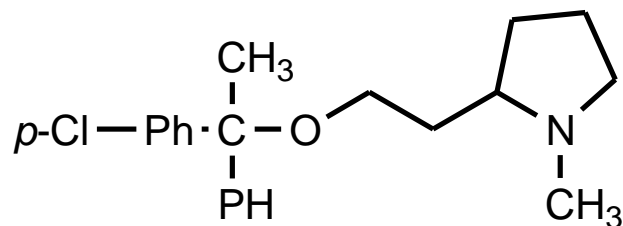
клемастин

Прва генерација антагониста хистаминских H_1 -рецептора - Базни етри

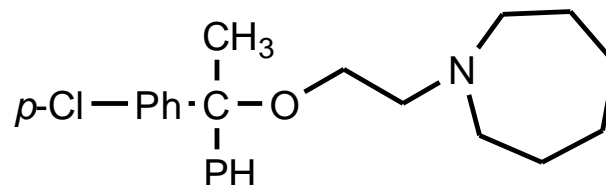
- Дифенхидрамин (бензил етар, прототип аминоалкил етара) се још увек користи у лечењу алергијских реакција, више од пола века након његовог увођења у клиничку праксу.
- Лекови из ове групе изазивају:
 - антихолинергичка нежељена дејства (нпр: сува уста, замагљен вид, тахикардија, ретенција мокраће, констипација) и
 - седацију
- Већина лекова из ове групе има кратак полу-живот па су безбедни за клиничку употребу и доступни су као ОТЦ препарати. Због седативних својства користе се у тремнану несанице.

Прва генерација антагониста хистаминских H_1 -рецептора - Базни етри

- Клемастин, као и сетастин код кога је алкиламино супституент замењен хексахидроазепинским циклусом, имају смањен седациони потенцијал .



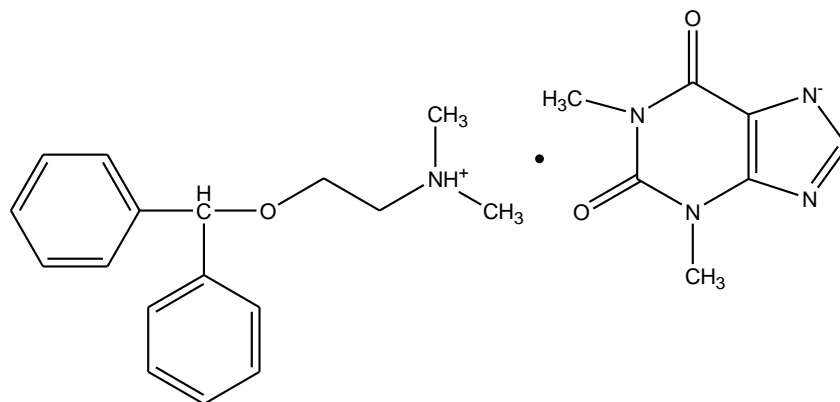
клемастин



сетастин

Прва генерација антагониста хистаминских H_1 -рецептора - Базни етри

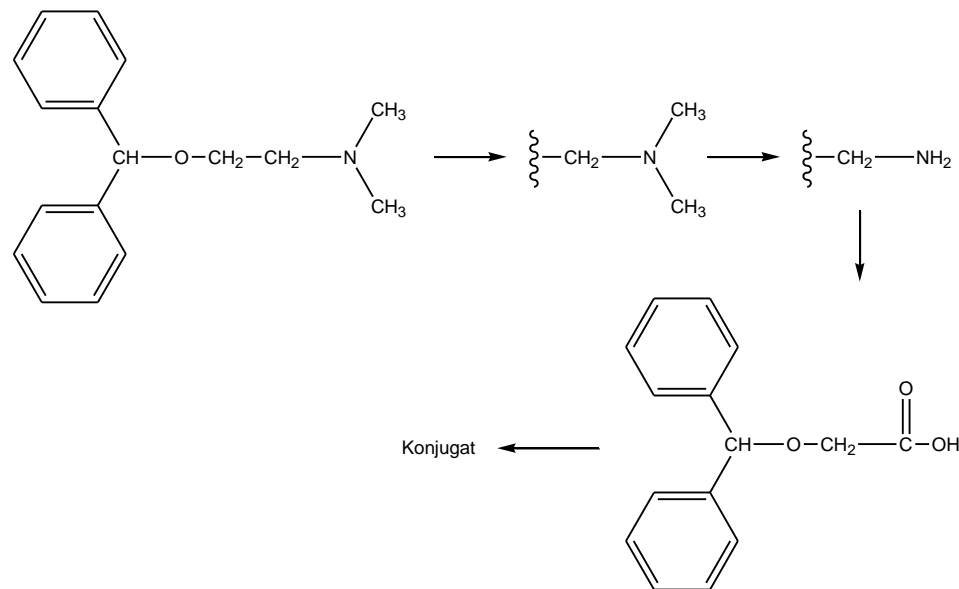
- Дименхидринат представља со дифенхидрамина са 8-хлоротеофилином, делује као антиеметик и користи се за лечење кинетоза (мучнине у току вожње).



дименхидринат

Прва генерација антагониста хистаминских H_1 -рецептора - Базни етри

- Главни метаболички пут дифенхидрамина и његових аналога подразумева N-деметиловање и настанак одговарајућих примарних амина, а потом постепено деаминацију и настанак метаболита карбоксилне киселине.

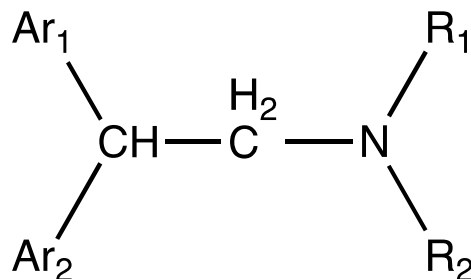


метаболички пут дифенхидрамина

- Споредни метаболити су коњугати који настају преко карбоксилних група или производи који настају O-деалкиловањем.

Прва генерација антагониста хистаминских H_1 -рецептора - Алкиламини

- Код ове групе лекова, хетероатом спејсера је замењен угљеником.

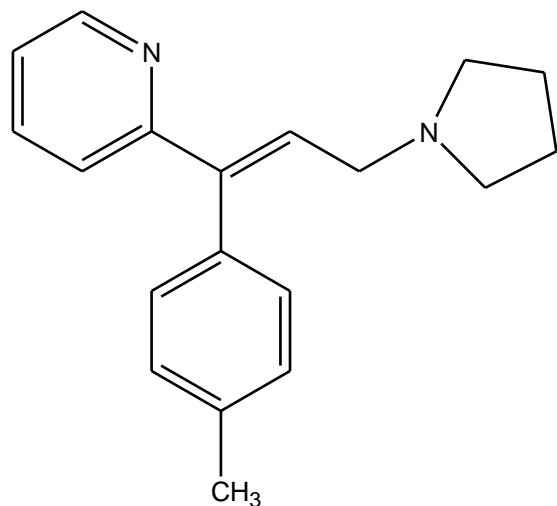
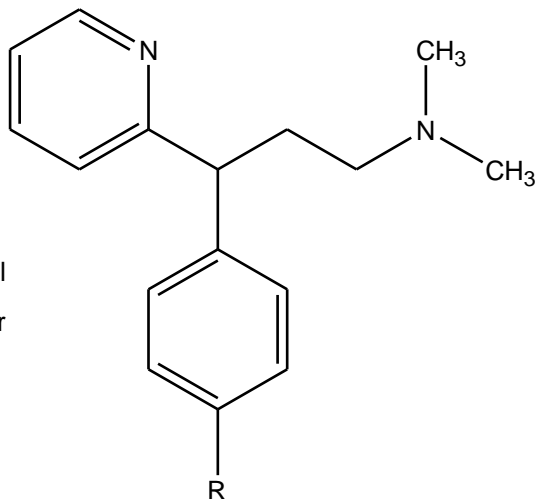


општа структура алкиламина

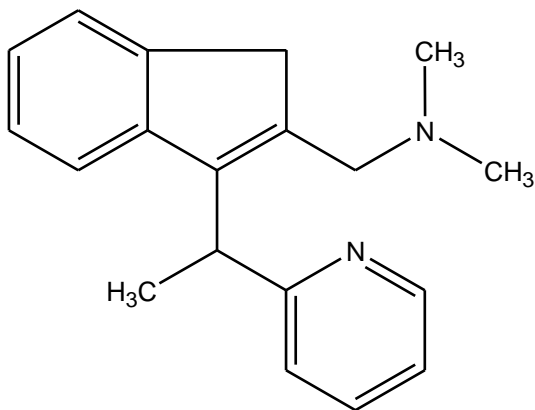
- У ову групу се убрајају: фенирамин, хлорфенирамин, бромфенирамин, *E*-пиробутамин, трипролидин, диметидин и фенидамин.

Прва генерација антагониста хистаминских H_1 -рецептора - Алкиламини

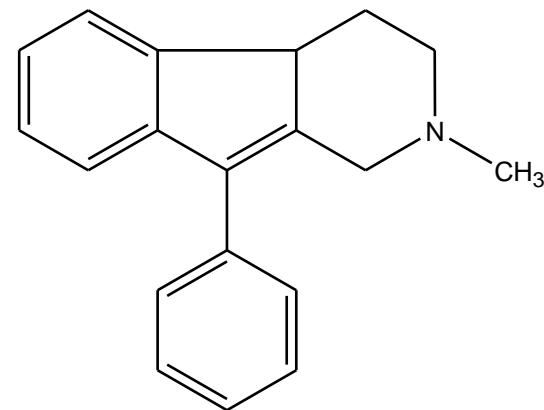
фенирамин R = H
хлорфенирамин R = Cl
бромфенирамин R = Br



трипролидин



диметидин

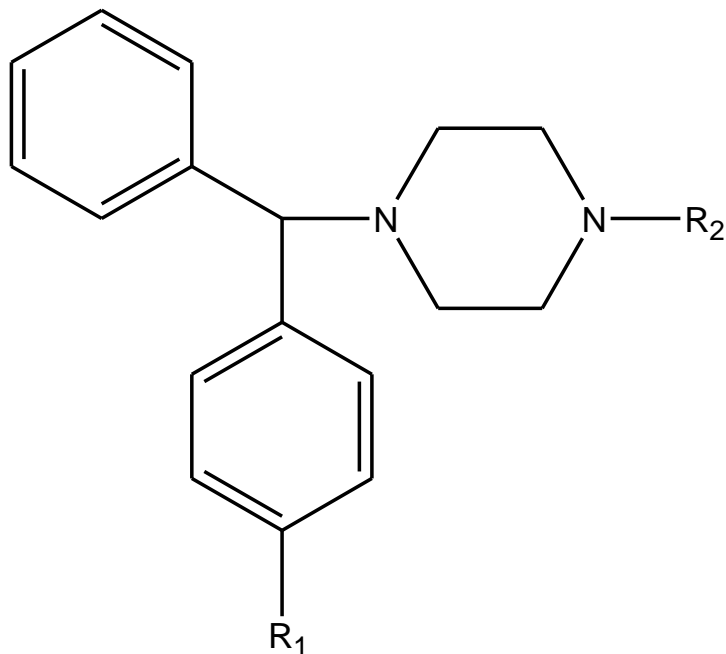


фенидамин

Прва генерација антагониста хистаминских H_1 -рецептора - Алкиламини

- Алкиламини са ароматичним прстеном који је супституисан халогеном користе се као ОТЦ препарати за лечење благих сезонских алергија, често у комбинацији са деконгестивима.
- Карактеришу се дуготрајним антихистаминским дејством и смањеном инциденцом седације у поређењу са етилендиаминима и базним етрима. Имају дуже време полуживота и продужено време дејства (и до 24 часа), смањено антиеметичко и антихолинергичко дејство у односу на базне етре.
- Главни метаболички пут алкиламина је N-деалкиловање при чему настају одговарајући примарни и секундарни амини.
- Алкиламини су се у великој мери користили све до појаве селективнијих антихистаминика друге генерације.

Прва генерација антагониста хистаминских H_1 -рецептора - Пиперазини



R_1

R_2

H

CH_3

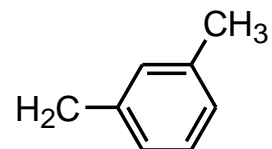
циклизин

Cl

CH_3

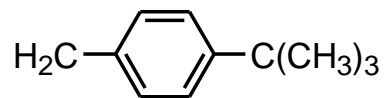
хлорциклизин

Cl



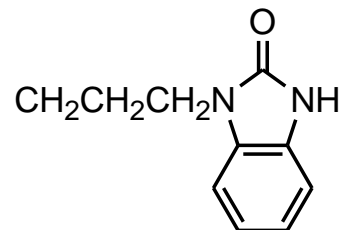
меклизин

Cl



буклизин

H



оксатомид

Cl

$CH_2CH_2OCH_2CH_2OH$

хидроксизин

Cl

$CH_2CH_2OCH_2COOH$

цетиризин

Прва генерација антагониста хистаминских H_1 -рецептора - Пиперазини

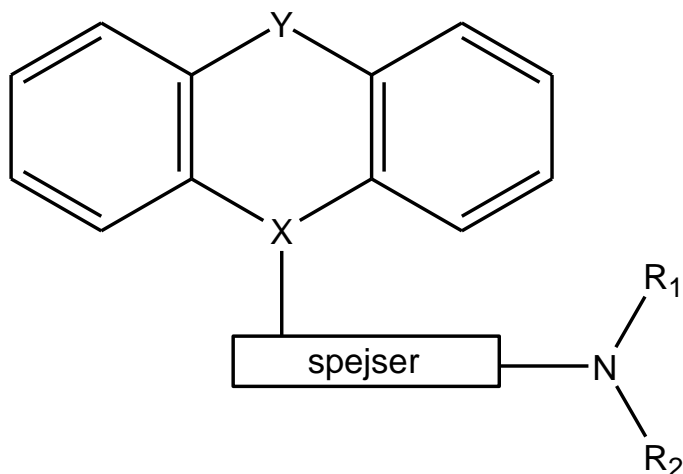
- Диарил метиленска група је везана за један од атома азота пиперазина, док је за други атом азота везан алкил или арил супституент.
- Лекови из ове групе поседују значајно антихолинергичко и антихистаминско дејство. Основне индикације за њихову примену су превенција кинетозе, вертига, наузеје и повраћања (опрез код деце и трудница).
- Циклизин, хлорциклизин, меклизин, буклизин и хидроксизин се користе за лечење кинетоза јер поседују централно антиеметичко дејство.

Прва генерација антагониста хистаминских H_1 -рецептора - Пиперазини

- Оксатомид се користи за лечење алергијског ринититиса и уртикарије, а у комбинацији са салбутамолом за лечење астме (изазивају седацију и поспаност).
- Хидроксизин се користи за лечење свраба, а у вишим дозама за лечење анксиозности и емотивног стреса.
- Цетиризин је киселински метаболит хидроксизина који настаје оксидацијом терминалне примарне алкохолне групе.
 - ⇒ Често се класификује као антихистаминик друге генерације без седативног дејства јер његове амфотерне особине омогућавају смањење, али не и одсуство, седационог дејства.

Прва генерација антагониста хистаминских H_1 -рецептора - Трициклични антихистаминици


- У структури трицикличних антихистаминика два ароматична језгра су повезана преко хетероатома сумпора, кисеоника или краћег ланца од једног или два угљеникова атома.



X = C, OH, N

Y = CH₃, S, O, NH, CH₂O, CH₂CH₂, CH=CH

spejser = 2C ili 3C atoma

R₁, R₂ = CH₃ ili 

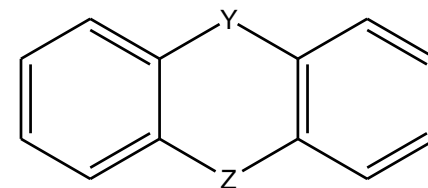
- На основу структуре трицикличних антихистаминика разликујемо: деривате фенотиазина (главни представници ове групе), деривате 1, 2, 3, 4-тетрахидро-γ-карболина и деривате дибензо-циклохептена.

Прва генерација антагониста хистаминских H_1 -рецептора - Трициклични антихистаминици - *фенотиазини*

- Фенотиазини садрже алкил мост од два угљеникова атома или од рачвастог низа од три угљеникова атома који повезују атом азота из фенотиазинске групе и алифатичну амино групу. Већина лекова из ове групе поседује изразит седативни ефекат и продужено време дејства.

- Користе се за лечење уртикарије, наузеје и повраћања која настају након примене анестетика и за превенцију кинетоза.

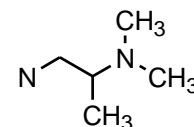
- Фенотиазини се метаболишу N-деметиловањем, ароматичним хидроксиловањем и (ређе) сулфооксидацијом.



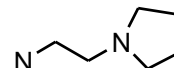
Y

Z

прометазин S



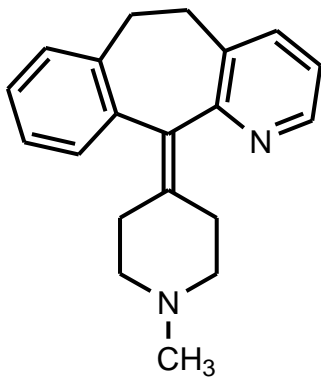
пиратиазин S



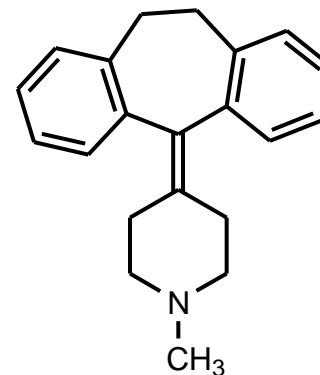
Прва генерација антагониста хистаминских H_1 -рецептора - Фенотиазини

- Остали трициклични аналози се метаболишу N-деметиловањем, ароматичном хидроксилацијом и грађењем N-кватернарних глукуронида.

деривати 1, 2, 3, 4-тетрахидро- γ -карболина



азатадин



ципрохептадин

Друга генерација антагониста хистаминских H_1 -рецептора

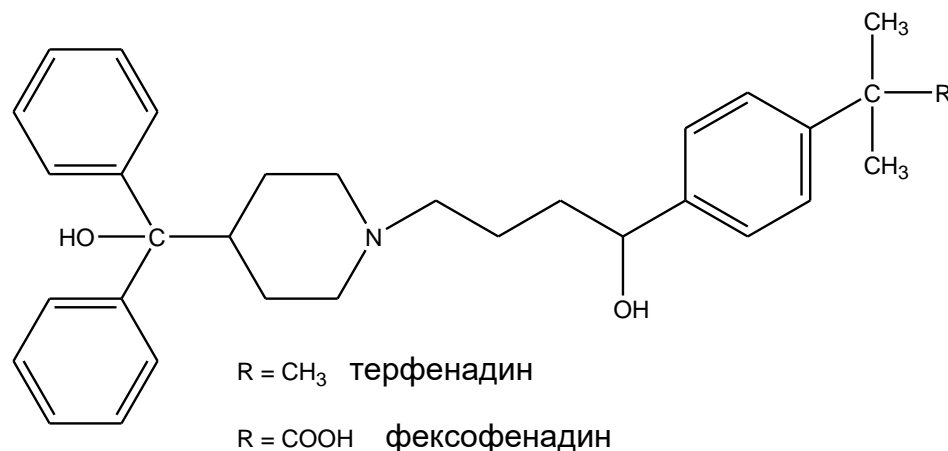
- Молекули лекова из ове групе: терфенадин, фексофенадин, астемизол, лоратадин, деслоратадин, рупатадин, цетиризин, левоцетиризин, акривастин, ебастин, каребастин, мизоластин и биластин се разликују по структури, али не и по фармаколошком дејству.
- Остварују селективне периферне антихистаминске ефекте, смањену антихолинергичку активност и смањен афинитет према адренергичким рецепторима и ЦНС-у у односу на представнике прве генерације.

Друга генерација антагониста хистаминских H_1 -рецептора

- Не продиру (у значајној мери) кроз крвно-моздану баријеру, највероватније, због амфотерних (већина је јонизована при физиолошкој pH) и хидрофобних особина.
- Већина молекула из ове групе поседују ниже вредности константе дисоцијације комплекса са хистаминским H_1 -рецептором.
- Ови молекули или њихови активни метаболити имају веома дуго време полу-живота које их сврстава у лекове са продуженим деловањем.

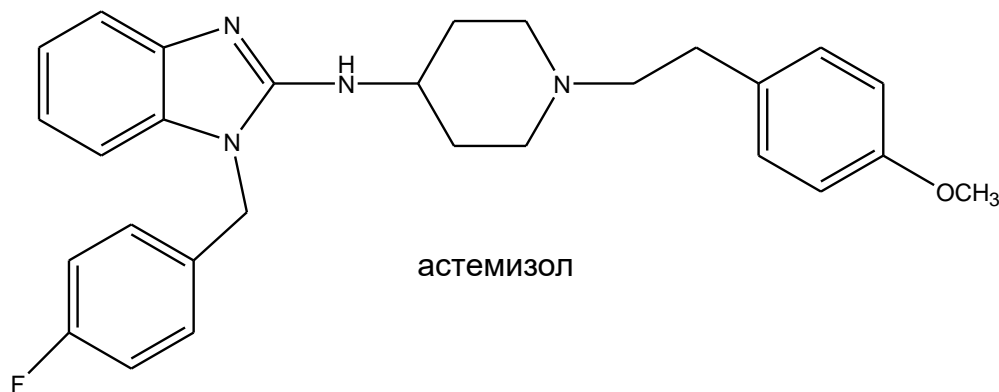
Друга генерација антагониста хистаминских H_1 -рецептора

- Терфенадин је аналог азациклонола, првенствено синтетисан као потенцијални антипсихотик.
- Због аритмогених нежељених дејстава терфенадин се више не користи у терапији и замењен је карбоксилним метаболитом фексофенадином.

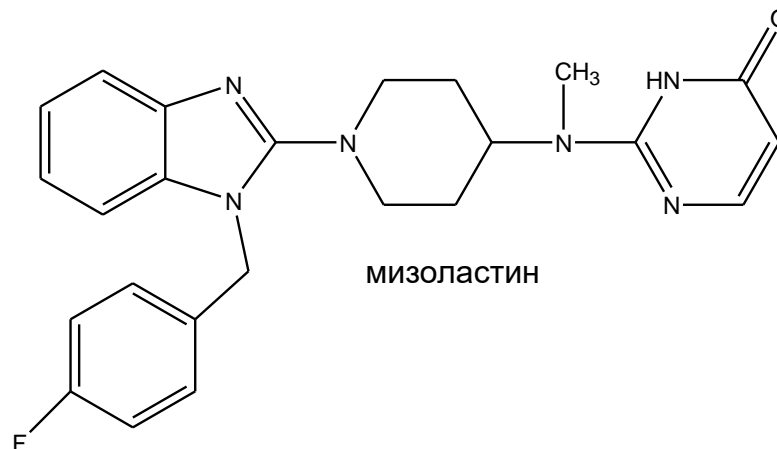


Друга генерација антагониста хистаминских H_1 -рецептора

- Астемизол је липофилни алифатични амин и изазива аритмогена нежељена дејства, попут терфенадина.

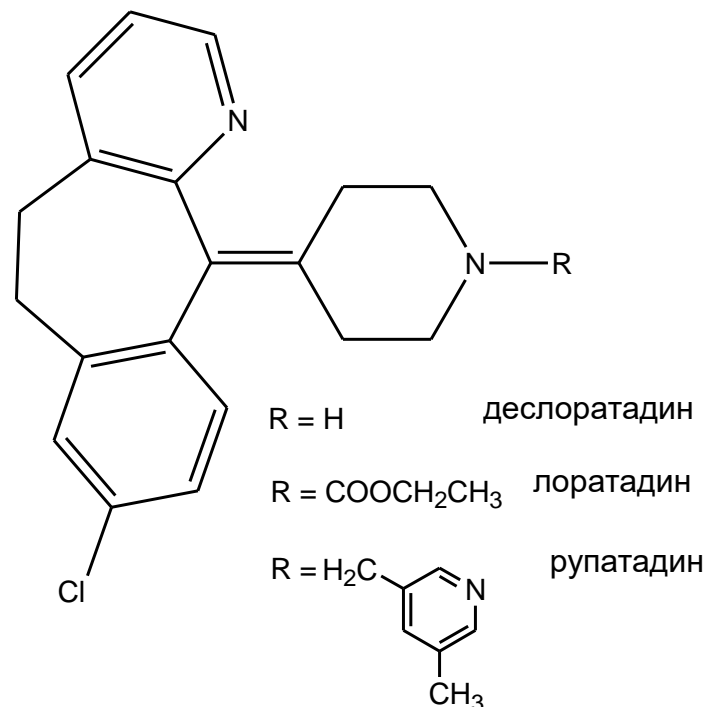


- Мизоластин је по структури сличан астемизолу и поседује дуже време дејства.
 - ⇒ Излучује се углавном у коњугованом облику док се мали део оксидује.



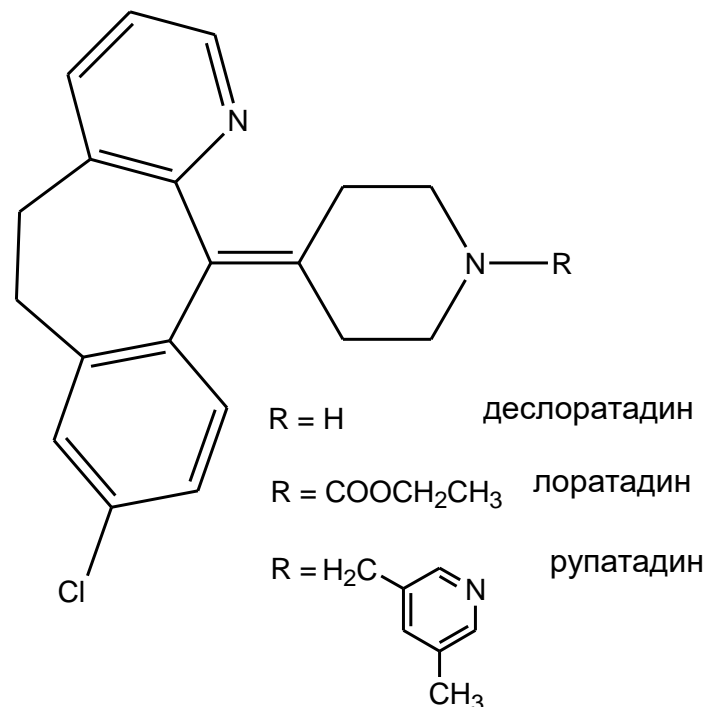
Друга генерација антагониста хистаминских H_1 -рецептора

- Лоратадин се сматра и трицикличним антихистамиником прве генерације.
- Не поседују клинички значајан аритмоген нити седациони потенцијал.
- Деслоратадин (активни метаболит лоратадина) је потентнији антагониста и инхибитор ослобађања хистамина у односу на лоратадин.



Друга генерација антагониста хистаминских H_1 -рецептора

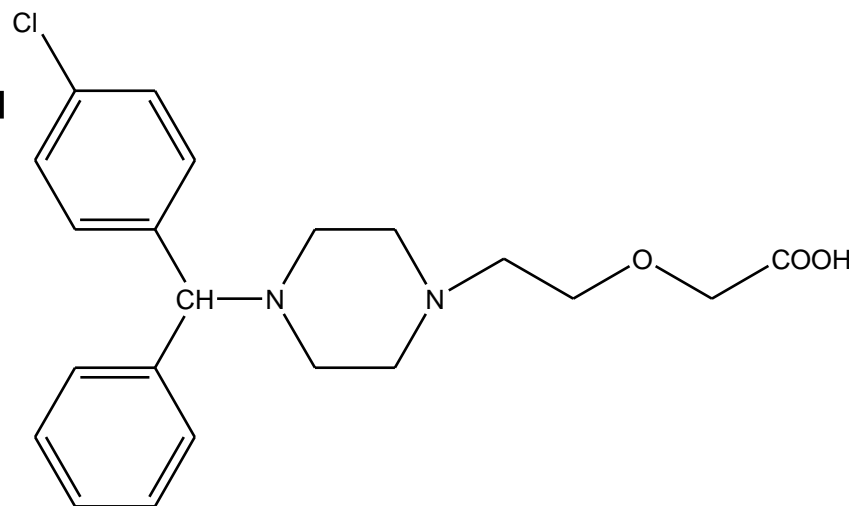
- Рупатадин је селективни антагониста хистаминских H_1 -рецептора, примењује се *per os* за лечење сезонског и перенијалног алергијског ринититиса и хроничне идиопатске уртикарије.
- Ефикасније инхибира ослобађање фактора некрозе тумора-алфа и интерлеукина-6 из мастоцита у односу на деслоратадин.



Друга генерација антагониста хистаминских H_1 -рецептора

- Цетиризин је киселински метаболит настао оксидацијом примарне алкохолне групе хидроксизина.

⇒ Високо селективан са дугим временом дејства, изазива поспаност као нежељено дејство.



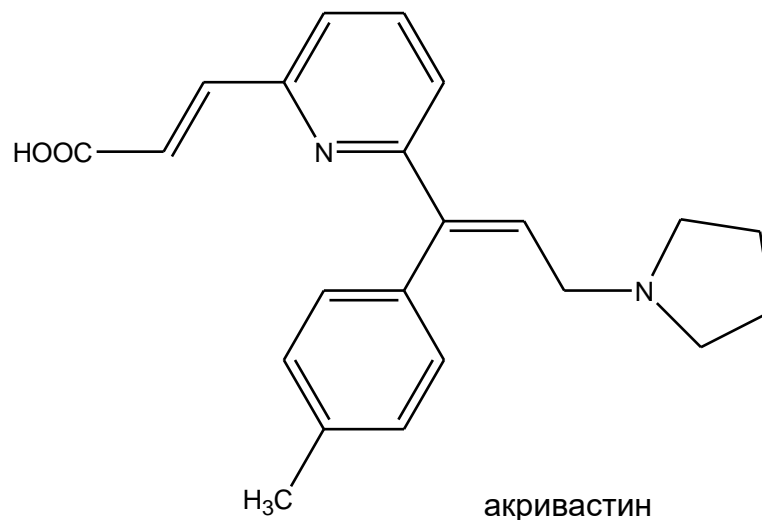
цетиризин
левоцетиризин

- Левоцетиризин је *R*-енантиомер цетиризина који се излучује у готово непромењеном облику.

⇒ Само мали део се метаболише у облику глукуронида и ароматичних хидроксида.

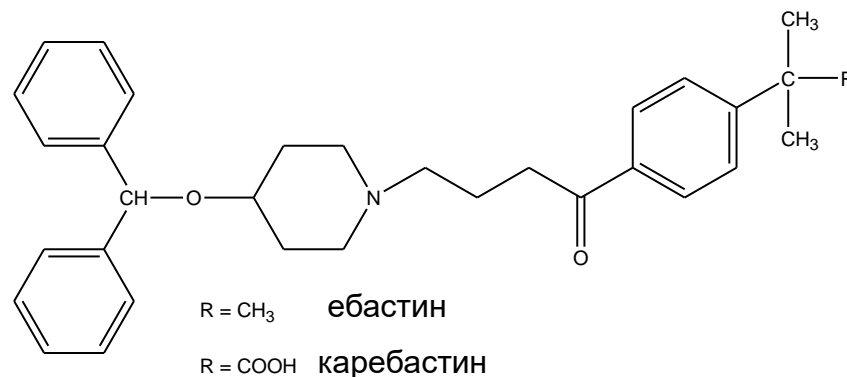
Друга генерација антагониста хистаминских H_1 -рецептора

- Акривастин је конгенерички аналог трипролидина код кога је у бочном низу присутна карбоксилна функционална група.
- Углавном се примењује у комбинацији са деконгестивима.



Друга генерација антагониста хистаминских H_1 -рецептора

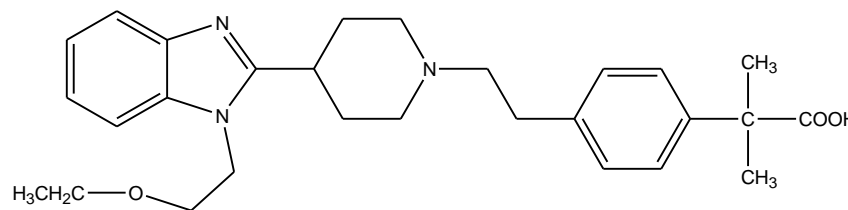
- Ебастин и кребастин су бензил-етарски пиперидиноли.



- Ебастин је потентан антагониста хистаминских H_1 -рецептора, а каребастин је фармаколошки активан метаболит ебастина који настаје оксидацијом *t*-бутил групе.

Друга генерација антагониста хистаминских H_1 -рецептора

- Биластин је развијен за лечење алергијског ринитиса и хроничне идиопатске уртикарије.
- Његова клиничка безбедност је слична као и код цетиризина.



биластин