

Histamin in antihistaminiki

Mojca Kržan

Inštitut za farmakologijo in eksperimentalno
toksikologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v
Ljubljani



HISTAMIN

□ *Χιστος* – tkivo

- Prisoten v vseh telesnih tkivih in telesnih tekočinah živali, v rastlinah in bakterijah



HISTAMIN

- 1907 Windaus in Vogt sta sintetizirala histamin
- 1910 Dale in Laidlaw odkrijeta prvi fiziološki učinek (kontrakcijo maternice)
- Do 1919 opišeta še: kontrakcijo gladkih mišic v bronhijih, tankem črevesu in vranici, dilatacija kapilar, padec krvnega tlaka, nastanek vnetja in stimulacija kontraktilnosti srca
- 1927 Best in Dale izolirata histamin iz ekstraktov jeter, pljuč in mišič



HISTAMINSKI RECEPTORJI

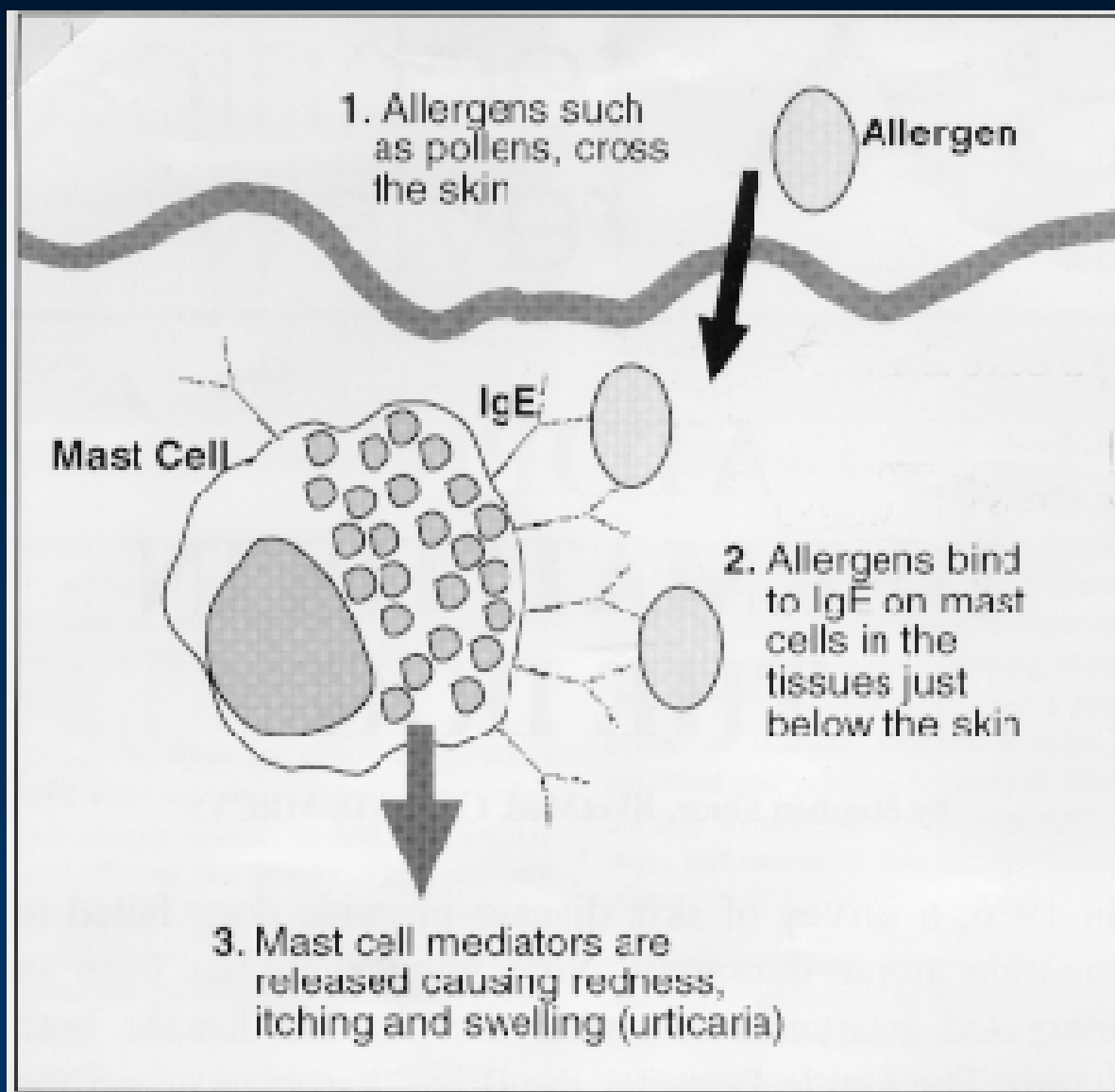
- H1 (1966 - Ash in Schild)
- H2 (1972 - Sir Henry Black – Nobelova nagrada 1988)
- H3 (1983 - Arrang)
- H4 (2000 – Tanaka)



Prisotnost:

mastociti in tkivni
bazofilci skupaj s
kislim proteinom
in
makroheparinom

nemastocitni
histamin (GIT,
CŽS)



Biosinteza histamina

Histidin



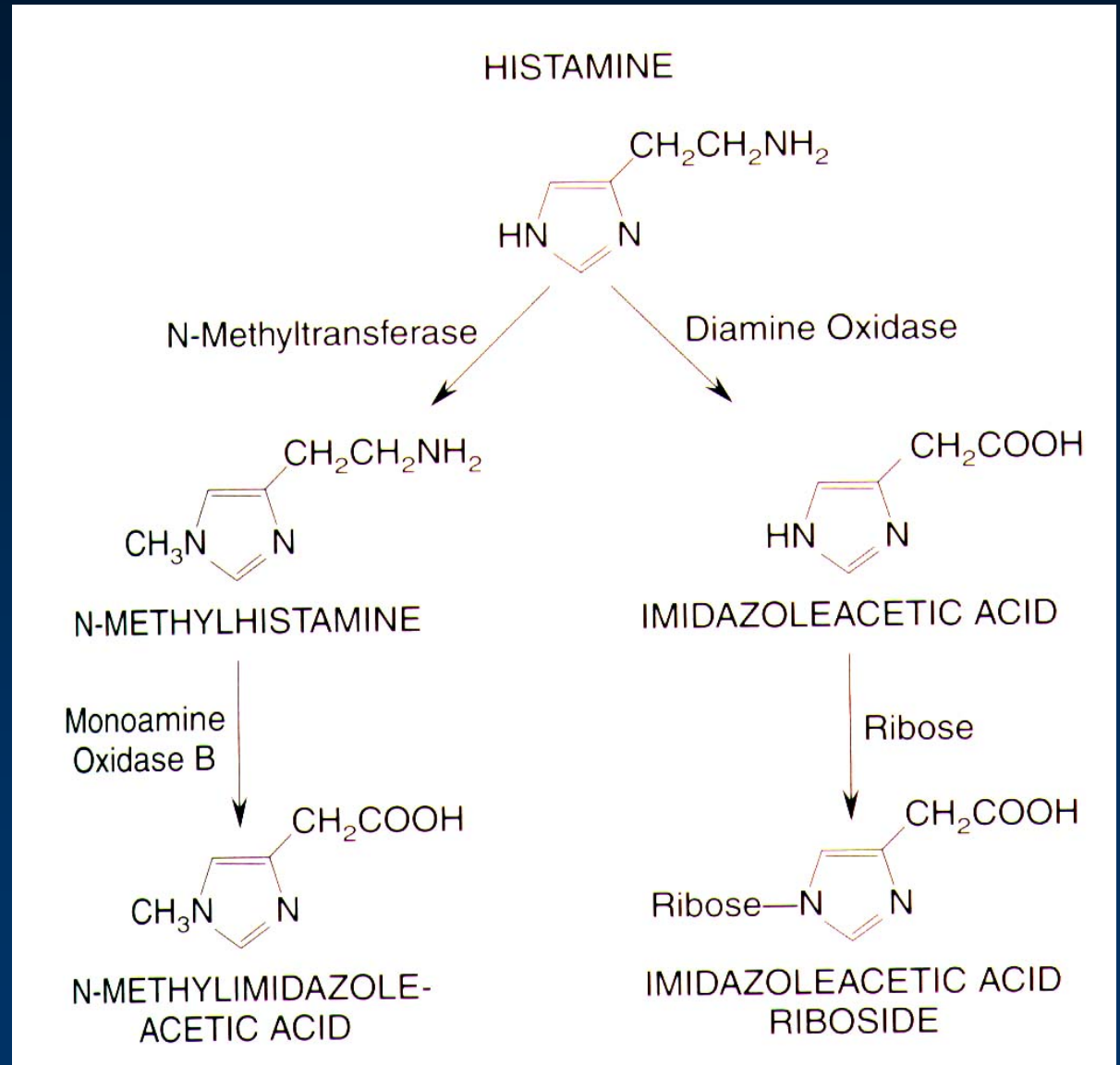
histidin dekarboksilaza



histamin



Razgradnja histamina



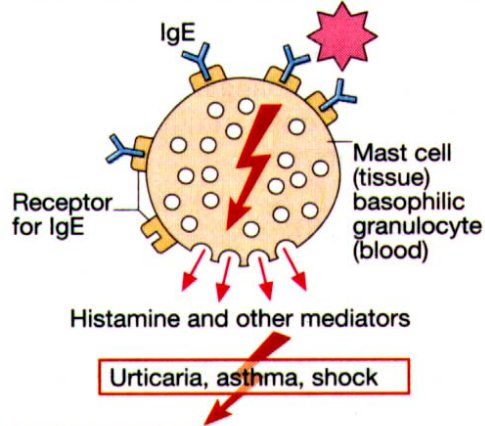
Sproščanje histamina

- Vezava antigenov
- Dvig znotrajceličnega kalcija
- Nekateri nevrottransmitterji (adrenalin sprošča prek α_1 , zavre prek β_2)
- Zdravila: tubokurarin, sukcinilholin, morfij, nadomestki plazme, radiokontrastna sredstva, vankomicin

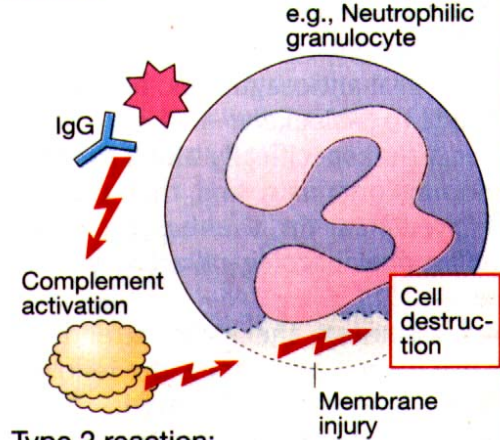


- Snov 48/80

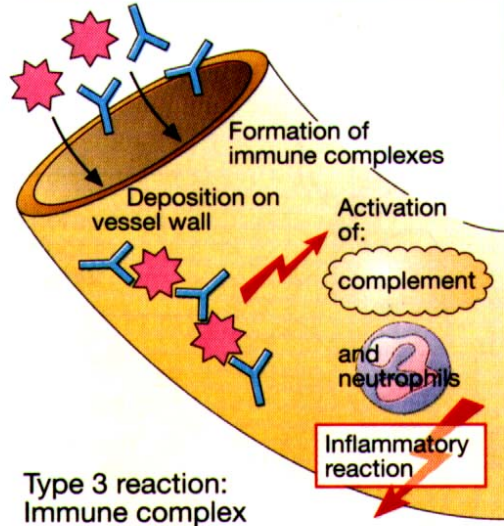
Immune reaction with repeated drug exposure



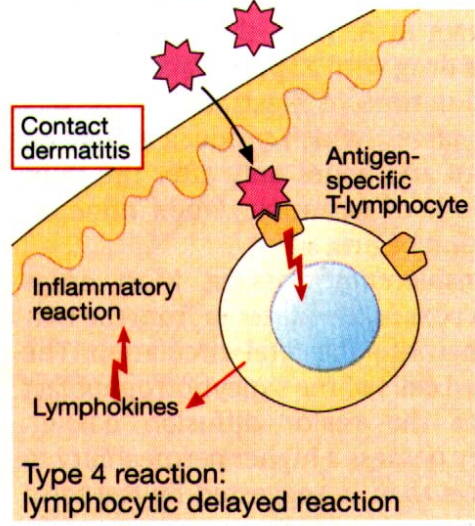
Type 1 reaction: acute anaphylactic reaction



Type 2 reaction: cytotoxic reaction



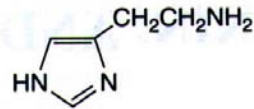
Type 3 reaction: Immune complex



Type 4 reaction: lymphocytic delayed reaction

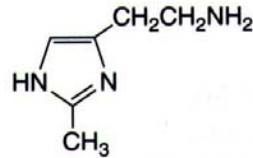


Agonisti histaminskih receptorjev

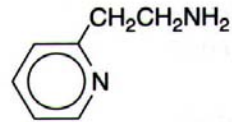


HISTAMINE

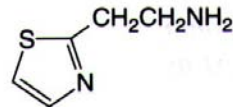
H₁-RECEPTOR AGONIST



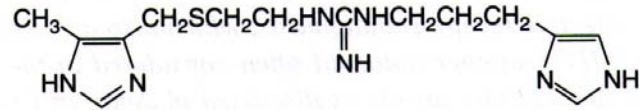
2-METHYLHISTAMINE



2-PYRIDYLETHYLAMINE

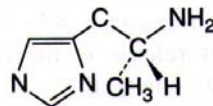


2-THIAZOLYLETHYLAMINE



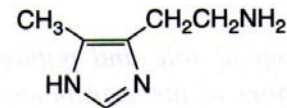
IMPROMIDINE

H₃-RECEPTOR AGONIST

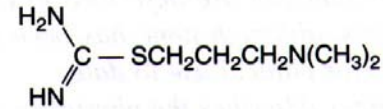


(R)- α -METHYLHISTAMINE

H₂-RECEPTOR AGONIST



4(5)-METHYLHISTAMINE



DIMAPRIT

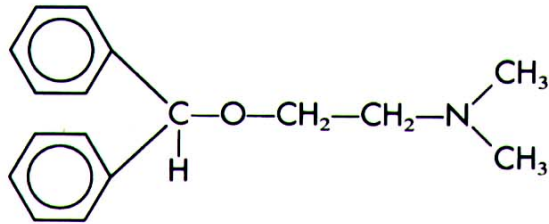


Zdravila, ki zavrejo sproščanje histamina

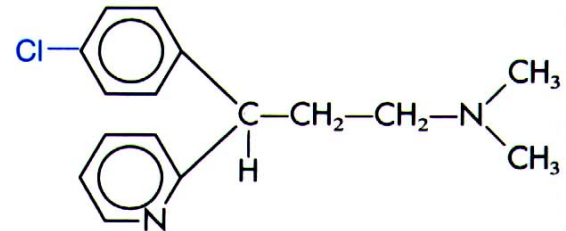
- Adrenalin (β_2)
- Kromolin (Kromolin)
- Kromolin: neznan mehanizem delovanja
- Pri astmi se ga daje v obliki inhalacij! 1% se ga absorbira sistemsko. $t_{1/2} = 45-100$ min. Zdravilo se nespremenjeno izloči z žolčem in urinom.



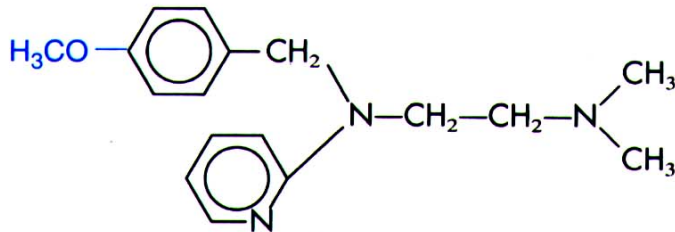
Antagonisti histaminskih receptorjev H1



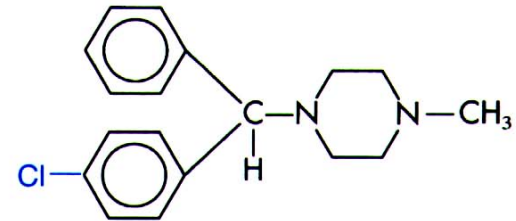
DIPHENHYDRAMINE * (an ethanolamine)



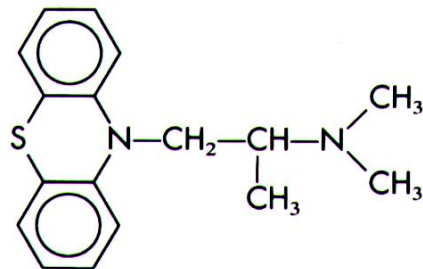
CHLORPHENIRAMINE † (an alkylamine)



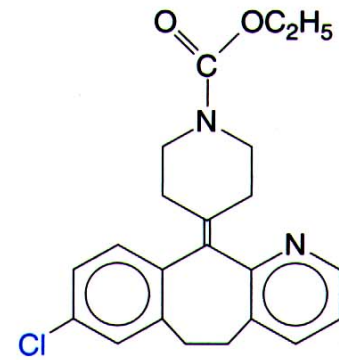
PYRILAMINE ‡ (an ethylenediamine)



CHLORCYCLIZINE § (a piperazine)



PROMETHAZINE (a phenothiazine)



LORATIDINE (a tricyclic piperidine)

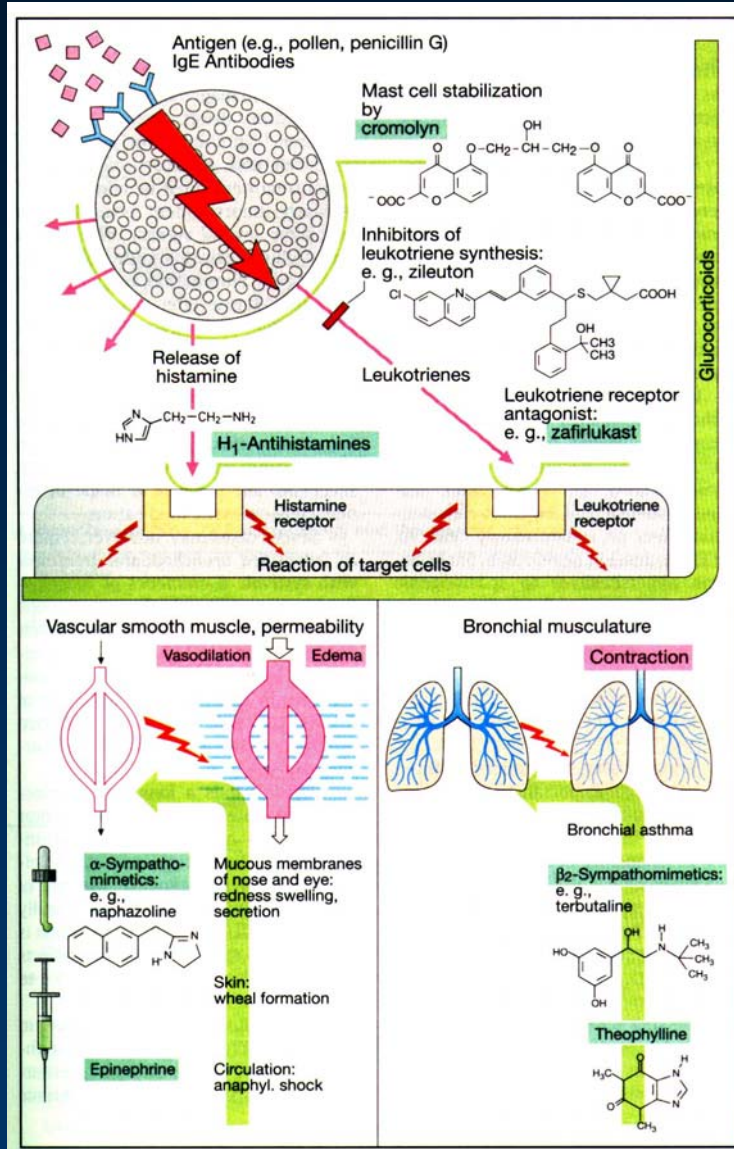


Posledice zaviranja histaminskih receptorjev H1

- ↓ permeabilnost kapilar
- ↓ kontraktilnost gl. mišic bronhijev, črevesja, maternice
- antiemetski učinek
- sedacija
- lokalni anestetični učinek

- Antimuskarinsko, antiserotoninsko, antiadrenergično ($\alpha 1$), antidopaminsko





Generacije antagonistov histaminskih receptorjev 1

- 1. Generacija

Prometazin, mepiramin, klorfeniramin

- 2. Generacija

Loratadin (Claritine, Flonidan), loratidin (Rinolan)
cetirizin (Letizen), terfenadin

- 3. Generacija

Feksofenadin (Telfast)



Uporaba antagonistov histaminskih receptorjev H1

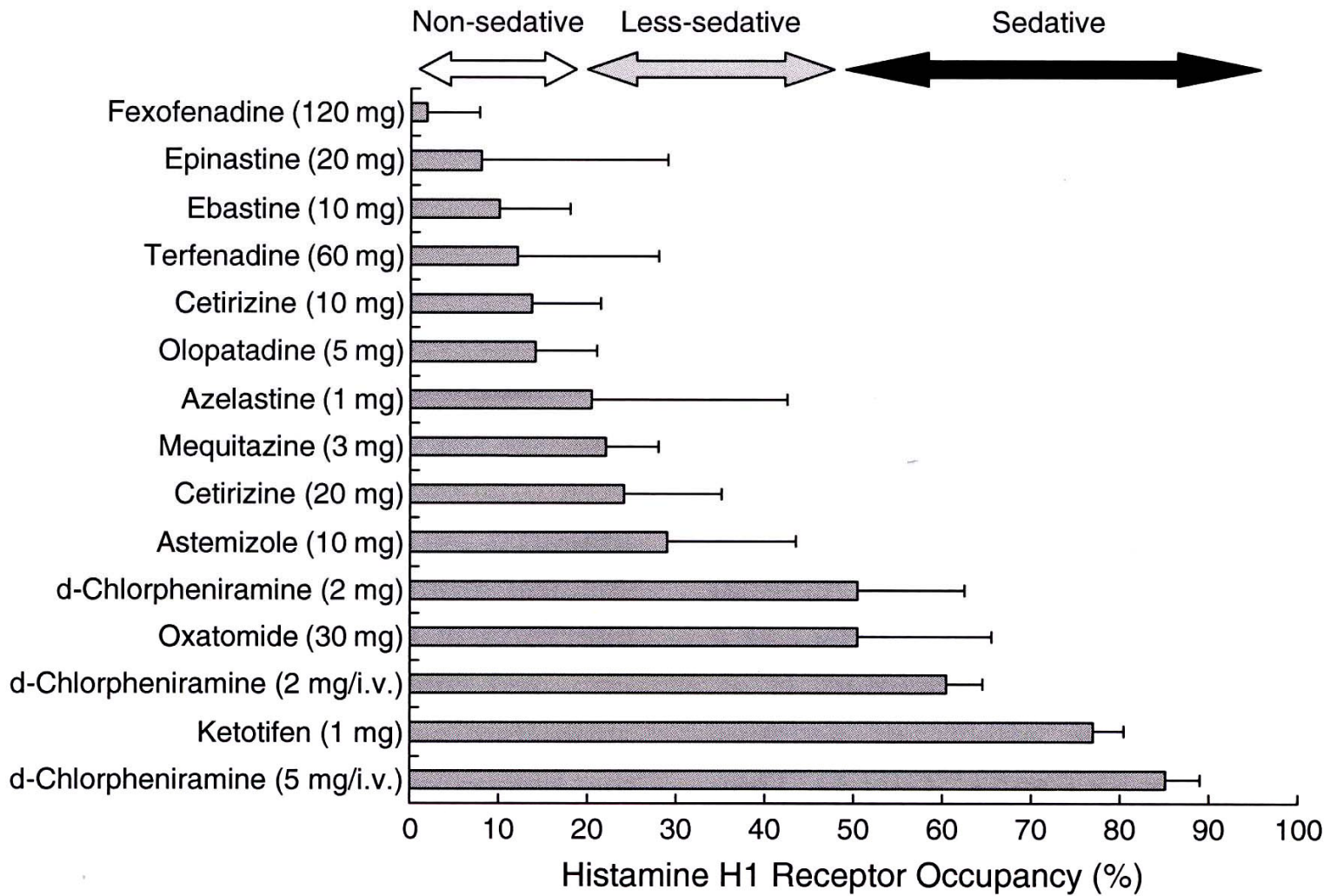
- Alergije: rinitis, urtikarije, piki insektov, alergije na hrano, prah, cvetni prah, preobčutljivost na zdravila
- Proti slabosti
- Kot sedativ



Neželeni učinki histaminskih receptorjev H1

- sedacija
- Aritmogenost terfenadina (zaviralev K kanalov)
- Interakcija med ketokonazolom in eritromicinom – zaviranje razgradnje preko CYP 3A4 - povečana kardiotoksičnost





Antiemetična zdravila

- Antagonisti dopaminskih, serotoninskih, histaminskih in muskarinskih receptorjev
- Nevroleptiki: fenotiazini in butirofenoni
- Kanabinoidi
- Steroidi
- Antagonisti nevrokinina-1
- Vitamin B6



Antihistaminiki in antiholinergiki kot antiemetiki

- Meciklizin, cinarazin (Cinarazin, Stugeron forte), ciklizin, dimenhidramin (Medramine-R), prometazin, difenhidramin (Dimidrin) in hioscin.

Uporaba: kinetoze, bruhanje, ki ga povzročajo dražeče snovi v želodcu, ne vplivajo na snovi, ki neposredno dražijo CTZ (central-chemoreceptor trigger zone).



Antiserotoninska zdravila kot antiemetiki

- Ondansetron (Onilat, Zofran), granisetron, tropisetron (Novoban), dolasetron
- Zaviralci 5-HT₃ receptorja
- Delujejo neposredno na CRT
- Uporaba: bruhanje, ki je posledica kemo- in radioterapije pri bolnikih z rakom



Nevroleptiki kot antiemetiki

- Klorpromazin, proklorperazin, trifluoperazin, trietilperazin (samo antiemetik)
- Zaviralci dopaminskega receptorja D2, delno H1, M
- Delujejo neposredno na CRT
- Uporaba: vertigo, kinetoze, migrena.
Haloperidol in droperidol le pri slabosti, ki jo povzroča kemoterapija.



Metoklopramid (Degan, Reglan) in domperidon (Tametil)

- Antagonista D2 receptorjev v CTZ in periferno prokinetično delovanje.
- Domperidon ne gre skozi HEB, metoklopramid ima zato neželene centralne učinke: motnje gibanja, utrujenost, motorični nemir, spazmodični tortikolis, okulogirne krize, galaktoreja.



Kanabinoidi

- Nabilon, dronabinol.
- Delujejo na CTZ.
- Antagonist njihovega delovanja je nalokson – delujejo preko opioidnih receptorjev (?)
- Neželeni učinki: omotičnost, vrtoglavica, suha usta, spremembe razpoloženja in posturalna hipotenzija, halucinacije.

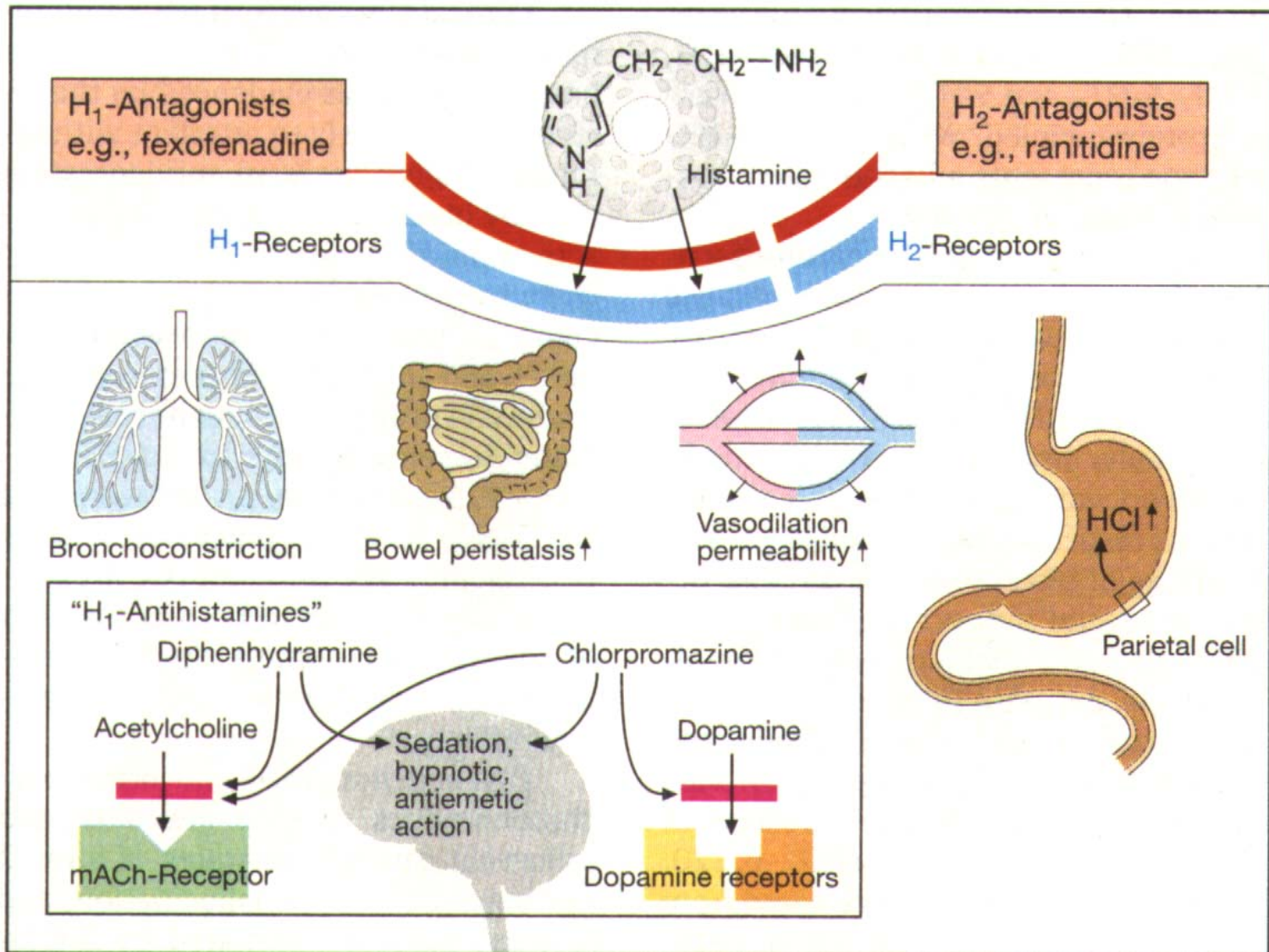


Druga zdravila

- Glukokortikoidi v visokih odmerkih (deksametazon in prometazon)
- Vofopitant (GR-205171) antagonist substance P. V kliničnih poskusih se je izkazal za učinkovitega pri zdravljenju slabosti po kemoterapiji in po operacijah.



Antagonisti histaminskih receptorjev

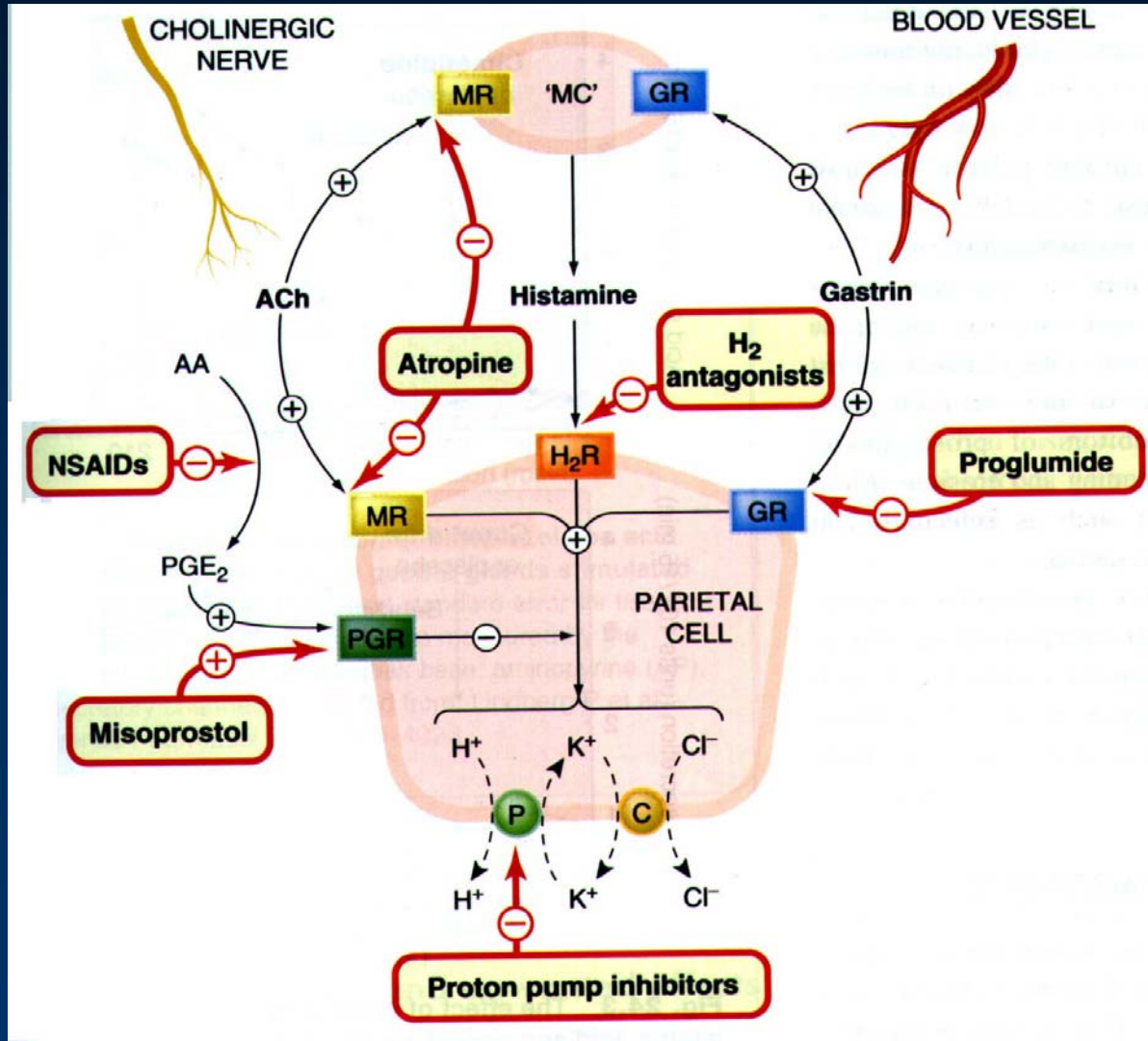


Funkcije prebavil, na katere lahko vplivamo z zdravili

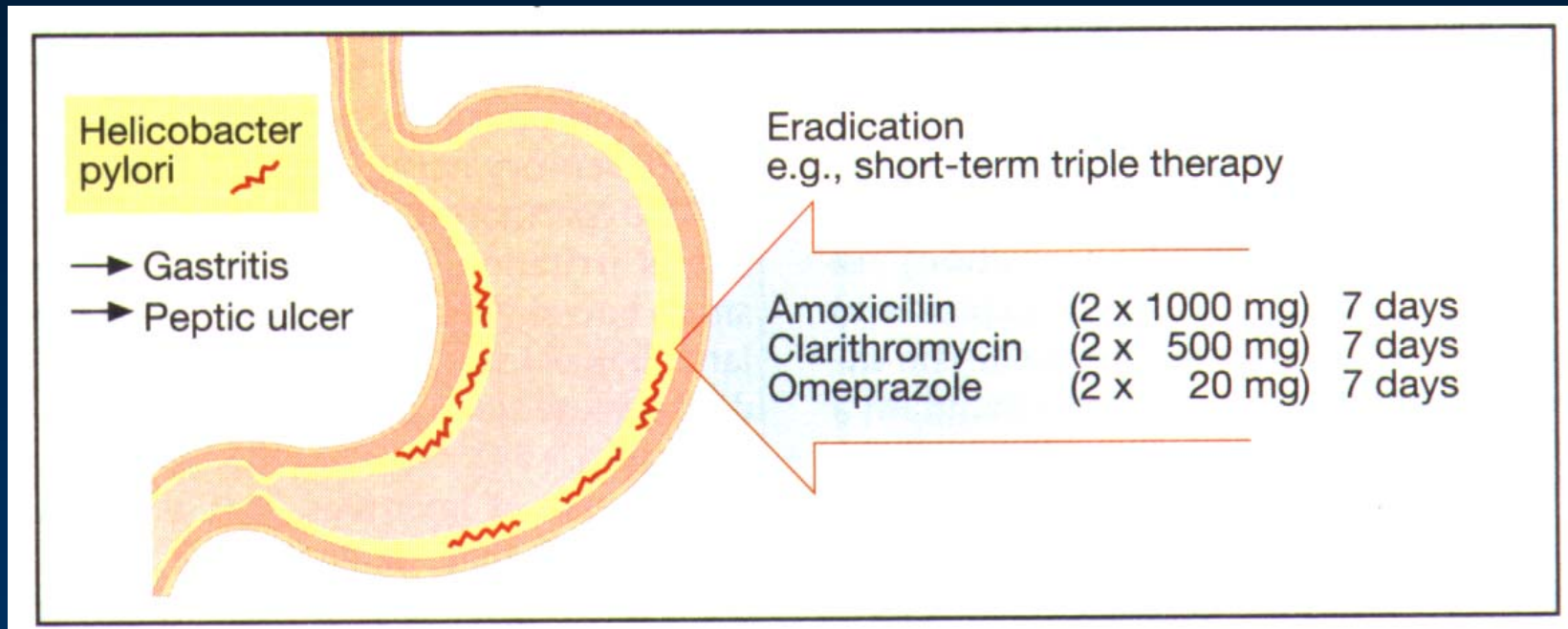
- sekrecija (pepsinogen, HCl, intrinzični faktor, mukus, bikarbonat)
- bruhanje
- motiliteta
- tvorba in izločanje žolča



Vpliv na izločanje HCl iz parietalnih celic želodca



Priporočila za eradikacijo H.pylori



Metronidazol in tetraciklini in
bizmutov helat



Zdravljenje ulkusov

- Antagonisti histaminskih receptorjev H₂
- inhibitorji protonske črpalke
- antacidi
- antagonisti muskarinskih receptorjev



Antagonisti histaminskih receptorjev H2

- Cimetidin (Altramet), ranitidin (Ranital), famotidin (Ulfamid), nizatidin
- kompetitivni inhibitorji
- inhibicija izločanja HCl po delovanju H_1 , Ach, gastrina
- inhibicija bazalne sekrecije HCl in sekrecije povzročene s hrano
- neželeni učinki: diareja, zmedenost, bolečine v mišicah, ginekomastija, (cimetidin - inhibicija CYP1A2)



Neželeni učinki antagonistov histaminskih receptorjev H2

- diareja, zmedenost, bolečine v mišicah, ginekomastija, (cimetidin - inhibicija CYP - povečano delovanje oralnih antikoagulantov, fenitoina, karbamazepina, kinidina, teofilina, tricikličnih antidepresivov)
- srce: neg. krono- in inotropno delovanje, hipotenzija, aritmije



Uporaba antagonistov histaminskih receptorjev H2

- Peptični ulkusi (gastrični in duodenalni)
- refluksni ezofagitis
- Syn. Zollinger-Ellison
- infekcija s *H. pylori*



Inhibitorji protonske črpalke

- Omeprazol (Ortanol, Ultop)
- ireverzibilno zavira H^+/K^+-ATP azo
- inhibira bazalno in stimulirano sekrecijo HCl
- akumulira se v področjih nizkega pH
- $t_{1/2}$ le 1h, vendar učinek traja do 3 dni
- neželeni učinki: glavobol, diareja, izpuščaji - vrtoglavica, somnolenca, zmedenost, impotenca, ginekomastija, bolečine v mišicah in sklepih.



Inhibitorji protonske črpalke-2

- Omeprazol (Ortanol, Ultop)
- Esomeprazol (Nexium)
- Lansoprazol (Lanzul)
- Pantoprazol (Controloc)

- Lansomeprazol in rabeprazol nista inhibitorja CYP 2C19, CYP 3A4



Antagonisti muskarinskih receptorjev

- Pirenzepin, atropin, skopolamin
- antagonist muskarinskih receptorjev M1
- inhibira bazalno in stimulirano sekrecijo HCl v odmerkih, ki ne vplivajo na srčno akcijo, oko, mehur
- neželeni učinki: suha usta, motnje vida



Antacidi

- Magnezijev (Gastal) in aluminijev hidroksid (Duobloc), magnezijev trisilikat
- nevtralizacija kisline, protektivno delovanje na sluznico (?)
- manj učinkoviti kot druga zdravila
- neželeni učinki: diareja (Mg soli), konstipacija (Al soli)



Zdravila, ki ščitijo sluznico

- Misoprostol - analog PG-E1
- PG E in PG I
- inhibira bazalno in sekrecijo HCl stimulirano s hrano, histaminom, pentagastrinom, kofeinom
- neželeni učinki: diareja, krči maternice



Sukralfat (Venter)

- Sukralfat - aluminijev hidroksid in sulfonirana saharoza
- z - naboji se veže na + naboj glikoproteinov, proteinov v kislem okolju
- ↓ okvara sluznice s pepsinom
- ↓ prodiranje H⁺ ionov
- ↑ izločanje mukusa
- ↑ izločanje PG
- zmanjša absorpcijo kinolonov, teofilina, tetraciklinov, digoksina in amitriptilina.



Bizmutove soli

- Učinkovito odstanjuje H.pylori pri 30% bolnikov
- protektivno deluje na sluznico, adsorbira pepsin, poveča lokalno sintezo PG, stimulira sekrecijo bikarbonata
- pri ledvični odpovedi v krvi zastaja bismut in lahko povzroča encefalopatijo
- neželeni učinki: navzeja, bruhanje, črno obarvanje jezika in blata.



