

HİSTAMİN VE ANTİHİSTAMİNİKLER



Otakoidler

- Autos (kendi), Akos (ilaç)
- Lokal hormon, otofarmakolojik madde.
- Serotonin, prostaglandinler ve histamin gibi bir grup endojen maddeyi içeren, sentez edildikleri yerin yakınında etki gösteren aktif maddelerdir.



Otakoidler

- **Nöromediyatör ve hormon dışında kalan** ve bazı hücrelerde sentez edilip depolandıktan sonra bazılarında ise sentez edildikten sonra depolanmadan salıverilen ve yakın çevresindeki hücreleri etkileyen **endojen aktif maddelerdir.**



Bazı otakoidler

- Histamin
- Serotonin
- Prostaglandinler
- Anjiotensin
- Endotelin
- Eikozanoidler
- Nitrik oksit (NO)



Histamin

- İlaç olarak değeri yoktur.
- Histamin ağızdan alındığında barsaklarda çok az absorbe edilir ve sistemik dolaşıma geçemez.
- Organizmada bazı fizyopatolojik olaylarda rolü vardır.



Histamin Dağılımı

Vücutta yerleştiği yapılar üç grupta toplanabilir:

- Mast Hücreleri
- Nöronal histamin (beyinde)
- Diğer hücrelerdeki histamin (mide- barsak)



Mast Hücreleri

- En yoğun şekilde
 - Cilt
 - Mide ve barsak kanalı
 - Solunum yolları submukozasında,
 - Kanda serbest dolaşan analogları olan bazofil lökositlerde, heparine bağlanmış olarak bulunur.
- Her bir mast hücresi yüzeyinde 100.000-500.000 tane, IgE reseptörü bulunur. IgE allerjen bir maddeyle karşılaştığında agregasyon sonucu, histamin salınımı gerçekleşir.

Histamin Reseptörleri

	Dağılım	Agonist	Antagonist
■ H ₁	Düz kas, endotel, beyin	2-(m-fluorofenil)histamin	Mepiramin, loratadin
■ H ₂	Gastrik mukoza kalp kası, mast h., beyin	Dimaprit, impromidin	Ranitidin, famotidin
■ H ₃	Presinaptik: beyin	R- α -metilhistamin	Tiyoperamid, iyodofenpropit klobenpropit
■ H ₄	Eozinofil, nötrofil, CD4 hücreleri	Klozapin, imetit	Tiyoperamid, JNJ777712



Histamin Reseptörleri

- Damar düz kasları H_1 ve H_2
- Kalp H_2
- Bronş düz kası H_1 ve H_2
- Akciğerler H_1
- Mide H_2
- Barsak düz kasları H_1
- SSS H_1 ve H_3



Histamin Reseptörleri / G-Protein Kenetli Reseptör Ailesi

- H1 reseptörlerin uyarılması:
- Fosfolipaz C → IP3 ↑ TAG (Gq res.)
- H2 reseptörlerin uyarılması:
AC → cAMP ↑ (Gs res.)



Farmakolojik Etkileri

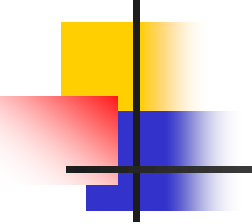
Temel etkileri

- Damar düz kasında gevşeme (H_1 ve H_2 res.)
- Damar dışı yapıların düz kaslarında kasılma
 - (Barsak düz kasları- H_1 res)
- H_2 reseptörleri aracılığıyla mide asidi sekresyonunu stimüle etme.



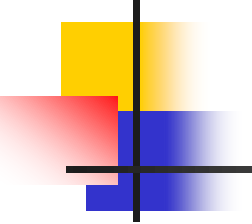
I. Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etki

- Vazodilatasyon (arteriol, venül, kapiller)
- Vazodilatasyon (serebral damarlarda; baş ağrısı)
- Kalpte pozitif kronotrop etki ve aritmiler (H_2 res)
- Kapiller permeabilite artışı
 - Cilt kapillerlerinde vazodilatasyon ve permeabilite artışı (plazma ekstraselüler aralığa kaçar)
 - Lokal ödem
 - Eritem
 - Sinir uçlarının duyarlılığı



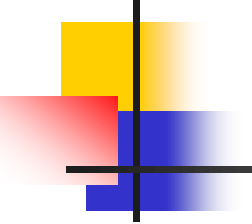
II. Damar Dışı Düz Kaslar Üzerine Etkisi

- Bronş düz kası
 - H_1 ----- **Bronkokonstrüksiyon**
 - H_2 ----- Bronkodilatasyon
- Barsak düz kaslarında kasılma (barsak tonus ve motilitesinde artış, özellikle kobayda)
- Uterus düz kasında kasılma (zayıf etki)



III. Dış Salgı Bezleri Üzerine Etkisi

- Midede asit ve pepsin salgısı artar.
(H₂ reseptörleri)
- Tükrük, gözyaşı, pankreas, bronş ve barsak mukoza salgıları artar.
- Solunum yolları mukozasında mukus salgısı artışı



Histaminin Fizyopatolojik Önemi

- Tip 1 Allerjik Reaksiyonlar (anafilaksi, ürtiker)
- Fiziksel faktörlere bağlı allerjik reaksiyonlar
 - Dermografizm
 - Soğuk allerjisi (soğuk ürtikeri)
 - Isı allerjisi (ısı ürtikeri)
- İlaçlarlar zehirler ve diğer ksenobiyotikler tarafından histamin salıverilmesi (direkt olarak mast hücrelerinden histamin salgılanır)
 - Antibiyotikler (polimiksin, vankomisin)
 - Morfin
 - Atropin, tübokürarin
 - Radyokontrast ajanlar
 - 48/80



Histamin Analogları

BETAZOL

- Histamin reseptörlerini aktive eder.
- Aklorhidri teşhisi için s.c yoldan 100 mg enjekte edilir.
- Klinikte pentagastrin ile yapılmaktadır.

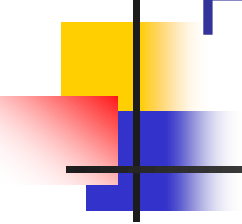
BETAHİSTİN HCl

- Meniéré hastalığının tedavisinde oral yoldan 8 saatte bir, 8 mg dozda kullanılır.
- İç kulakta mikrosirkülasyonu düzeltir.
- Vazodilatör etkisiyle, bu hastalıktaki vertigoyu (baş dönmesi) iyileştirir.



Histamin Reseptör Blokörleri

- I. H₁ Reseptör Blokörleri
(Antihistaminikler)
- II. H₂ Reseptör Blokörleri (ranitidin,
famotidin, nizatidin)



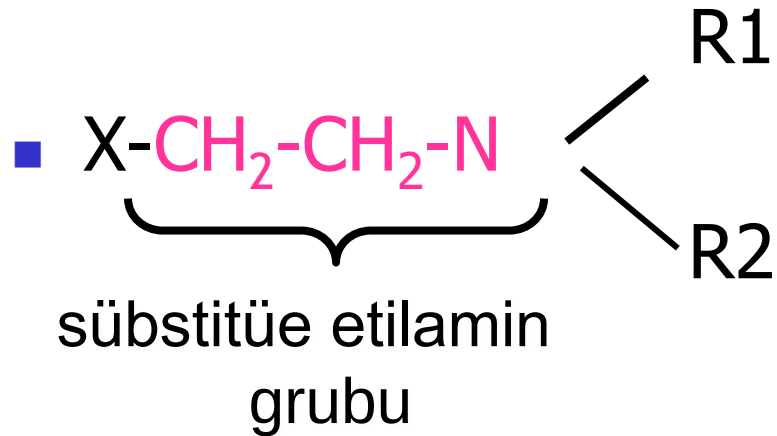
H₁ Reseptör Blokörleri

- Histaminin sentezini ve salıverilmesini engellemezler, **hedef dokudaki reseptörlerini kompetitif olarak bloke ederler.**



Histamin H₁ Reseptör Blokörleri

- Kimyasal yapı



Antimuskarinik etki
(yüksek dozlarda
selektivite azalır)

Sedasyon (II. Kuşak
antihistaminikler hariç)



Histamin H₁ Reseptör Blokörleri

Kimyasal Yapılarına Göre

1. Etanolamin türevleri
2. Etilendiamin türevleri
3. Arilalkilamin türevleri
4. Piperazin türevleri
5. Fenotiazin türevleri
6. Piperidin türevleri

Klasik Antihistaminiklerin bazı temel etki ve yan tesirleri

	Sedatif	Antimuskarinik	Antiemetik	Taşıt tutmasını
	Etki	Etki	Etki	önleyici Etki
Etanolaminler	++ / +++	+++	+	++ / +++
Difenhidramin*				
Dimenhidrinat				
Karbinoksamin				
Doksilamin*				
Klorfenoksamin				
Etilendiaminler	+ / ++	+ / -	-	+ / -
Antazolin				
Mepiramin*				
Tripelennamin				

*Hipnosedatif olarak da kullanılırlar.

Klasik Antihistaminiklerin bazı temel etki ve yan tesirleri

Sedatif

Antimuskarinik

Antiemetik

Taşıt tutmasını

Etki

Etki

Etki

önleyici Etki

Alkaminler

+

++

-

-

Akrivastin ♣ (II. Kuşak Antihistaminik)

Klorfeniramin

Bromfeniramin

Feniramin

Triprolidin

Piperidinler

+ / -

+ /++

-

-

Siproheptadin (Antiserotonerjik etkinlik)

Terfenadin ♣

Feksofenadin ♣

Loratadin ♣ ve Desloratadin ♣

	Sedatif	Antimuskarinik	Antiemetik	Taşıt tutmasını
	Etki	Etki	Etki	önleyici Etki
Piperazinler	+/++	+	+	+++
Buklizin				
Meklizin				
Sinnarizin				
Hidroksizin				
Setirizin ♣ ve Levosetirizin ♣				
Fenotiazinler	++	+++	+++	+++
Prometazin				
Mekitazin				



II. KUŞAK ANTİHİSTAMİNİKLER

- Akrivastin (Semprex*)
- Feksofenadin
 - Terfenadin'ın metaboliti (Feksofen*)
- Loratadin (Claritine*)
- Desloratadin
- Setirizin (Hidroksizin'ın metaboliti) (Zyrtec*)
- Levosetirizin (Xyzal*)
- Mizolastin
- Rupatadin
- Bilastin

Sedasyon yapma sıklığı düşüktür!



Klasik Antihistaminiklerin (I. Kuşak) Farmakokinetik Özellikleri

- Genellikle oral yoldan kullanılırlar, karaciğerde ilk geçiş etkisine uğrarlar.
- Mide-barsak kanalından çabuk ve tama yakın absorbe edilirler.
- Etki süreleri 4-6 saattir.
- Bazıları i.m, i.v veya s.c yoldan kullanılabilirler.
- Losyon, krem gibi topikal preparatları da vardır.
- Bazı ajanların yüksek lokal anestezik etkileri mevcuttur.



II. Kuşak Antihistaminiklerin Farmakokinetik Özellikleri

- Oral yoldan kullanılırlar.
- Mide-barsak kanalından çabuk ve tama yakın absorbe edilirler.
- Besinler absorpsiyon oranını etkilemez.
- Etki süreleri 12-24 saattir.
- Parenteral yoldan uygulanmazlar.
- Etkinlikleri 1. kuşak ilaçlara göre yüksektir.



Farmakodinamik Özellikleri

I. Histamini antagonize edici (spesifik) etkileri

- Vazodilatasyonu engeller.
- Kapiller permeabilite artışını azaltırlar.
- Hipotansiyonu bloke ederler.
- Bronkokonstrüksiyonu engeller.
- Barsak tonus ve motilitesinde artışı bloke ederler.

II. SSS Depresyonu

- Uyuşukluk
- Sedasyon

* 2. Kuşak antihistaminiklerin sedasyon oluşturma sıklığı düşüktür.



Farmakolojik Özellikleri

III. Sedasyon dışındaki etkiler

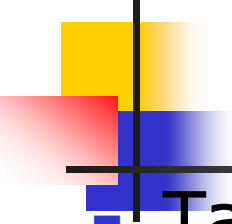
- Antivertigo etki
- Antiemetik etki
- Antiparkinson etki
- Lokal anestezik etki

* 2. Kuşak antihistaminiklerin bu etkileri yoktur.



Kullanılış

- En önemli kullanılış yeri **allerjik hastalıklardır.**
- Saman nezlesi (mevsimsel allerjik rinit)
- Ürtiker, dermatit, sinek-böcek ısırmaalarına bağlı allerjik durumlar (lokal ve sistemik uygulama)
 - Difenhidramin, dimetinden, feniramin
- Allerjik rinokonjonktivit
- Allerjik konjonktivit (lokal ve sistemik uygulama)
 - 2. kuşak antihistaminikler



Kullanılış

- Taşıt tutması (hareket hastalığı)
 - Prometazin
 - Dimenhidrinat (Antiem[®])
 - Meklizin
- Sedatif-hipnotik
 - Doksilamin (Unisom[®])
- Anksiyolitik
 - Hidroksizin (Atarax[®])



Soğuk algınlığında kullanılan preparatların bileşimine giren antihistaminikler

- Asetaminofen + Fenilefrin + **Klorfeniramin** (Cetaflu*)
- Psödoefedrin + **triprolidin** (Actidem*)
- Psödoefedrin + **desloratadin** (Aerius D)



Diğer kombine preparatlar

- Montelukast +levosetirizin (Cetmont*)
- Montelukast + desloratadin (Aircomb*)

Endikasyonlar

- Allerjik rinit
- Allerjik rinitle birlikte seyreden astım



Kullanılış

- Meniéré sendromu
Sinnarizin, dimenhidrinat
- Antiemetik etki
Difenhidramin, meklizin, bukclizin, dimenhidrinat
- Soğuk algınlığında
Klorfeniramin, feniramin
- Premedikasyon
Difenhidramin, doksilamin
- Parkinson hastalığı
Difenhidramin



Kullanılış

- Allerjik konjonktivit (topikal)
 - Antazolin+Nafazolin (Alergoftal®)
 - Olopatadin (Patanol®)
 - Levokabastin
 - Emedastin



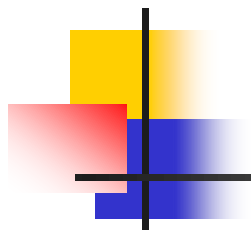
Kullanılış

- Allerjik konjonktivit (topikal)
 - **Antazolin**+Nafazolin (Alergoftal®)
 - Olopatadin (Patanol®)

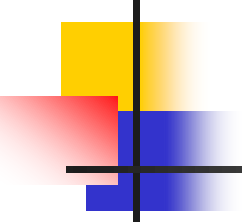


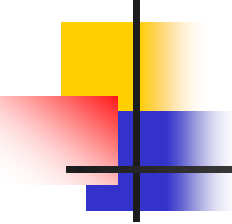
Yan Tesirleri

- Sedasyon, uyuşukluk hali, dikkati toplayamama ve zihinsel konsantrasyon yeteneğinde azalma (I. Kuşak ilaçlarda belirgindir)
- Allerjik dermatit (lokal uygulamada)
- Ventriküler aritmi (terfenadin, astemizol)
 - Bu nedenle iki ilaç kullanımdan kaldırılmıştır.
- Antikolinerjik etkiler (ağız kuruluğu, göz içi basınç artışı, idrar tutukluğu, kabızlık)
- İştah artışı (siproheptadin)



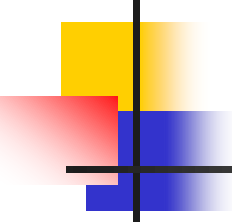
H₂ RESEPTÖR BLOKÖRLERİ

- 
-
- H₂ reseptörleri üzerinde histaminin kompetitif antagonistidirler.
 - İlk ilaç : Simetidin



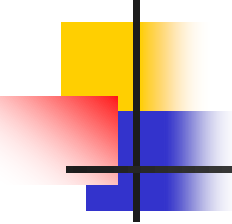
Farmakolojik Etkileri

- Histaminin midedeki asid salgılatıcı etkisini şekilde bloke ederler.
- Gastrin, yemek, vagus stimölasyonu, kafein, insulin enjeksiyonu ve psişik refleks gibi bütün etkenlerin yaptığı asid salgısını inhibe ederler.
- Salgının hacmini ve asid konsantrasyonunu azaltırlar.



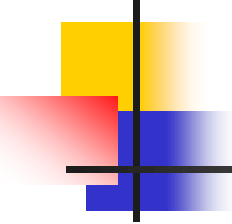
Ranitidin (Ranitab®)

- Oral yoldan, günde 2 kez 150 mg uygulanır.
- Antiandrojenik etkisi belirgin değildir.
- SSS ile ilgili yan tesirleri nadiren oluşturur.
- Asit salgılanmasını simetidine göre daha yüksek oranda inhibe eder.



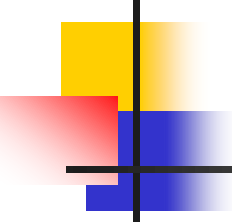
Famotidin (Famodin®)

- Mide- barsak kanalından %45-50 absorbe edilir.
- Biyoyararlanımı besinle birlikte alındığında artar.
- Yan etkileri: Baş ağrısı, baş dönmesi, konstipasyon ve diyare.
- Günde 1 defa 40 veya iki kez 20 mg oral yoldan kullanılır.



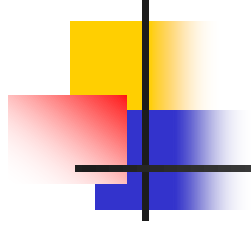
Nizatidin (Axid®)

- Uzun etki sürelidir.
- Günde 1 kez yatarken 300 mg, oral uygulanır.
- Nedbeleşme genellikle 4 haftada sağlanır.
- Böbrek yetmezliği olanlarda dozu kreatinin klirensine göre ayarlanır.
- Yan Tesirleri: Terleme ve ürtiker

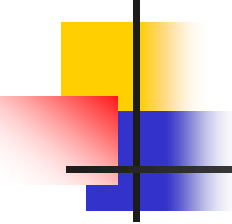


Kullanılış

- Mide ve duodenum ülseri
- Zollinger- Ellison Sendromu ve diğer aşırı salgılanma (hipersekresyon) durumları
- Gastroösofageal Refluks Hastalığı (Reflü Özofajit)
- Stres ülseri ve kanama

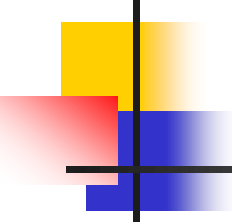


Mast Hücresi Stabilizatörleri



Mast Hücresi Stabilizatörleri

- Mast hücrelerinin membranını stabilize ederek, histamin ve diğer otakoidlerin salıverilmesini engeller.
- Histamin reseptörleri üzerinde etkileri yoktur.



Endikasyonları

- **Ketotifen** oral yoldan çeşitli allerjik durumlarda kullanılır.
- **Kromolin sodyum'un** lokal etkili preparatları (damla, inhalasyon çözeltisi) allerjik rinit, konjonktivit ve allerjik astımda endikedir.
- **Lodoksamid**'in lokal etkili preparatları allerjik konjonktivitte kullanılır.
- **Nedokromil**, aerosol şeklinde allerjik astımda endikedir.

- Ketotifen

Zaditen® 1 mg tb., 2 mg SR tb., şurup,
oral damla, göz damlası

- Nedokromil

Tilade®

- Lodoksamid

Alomide®