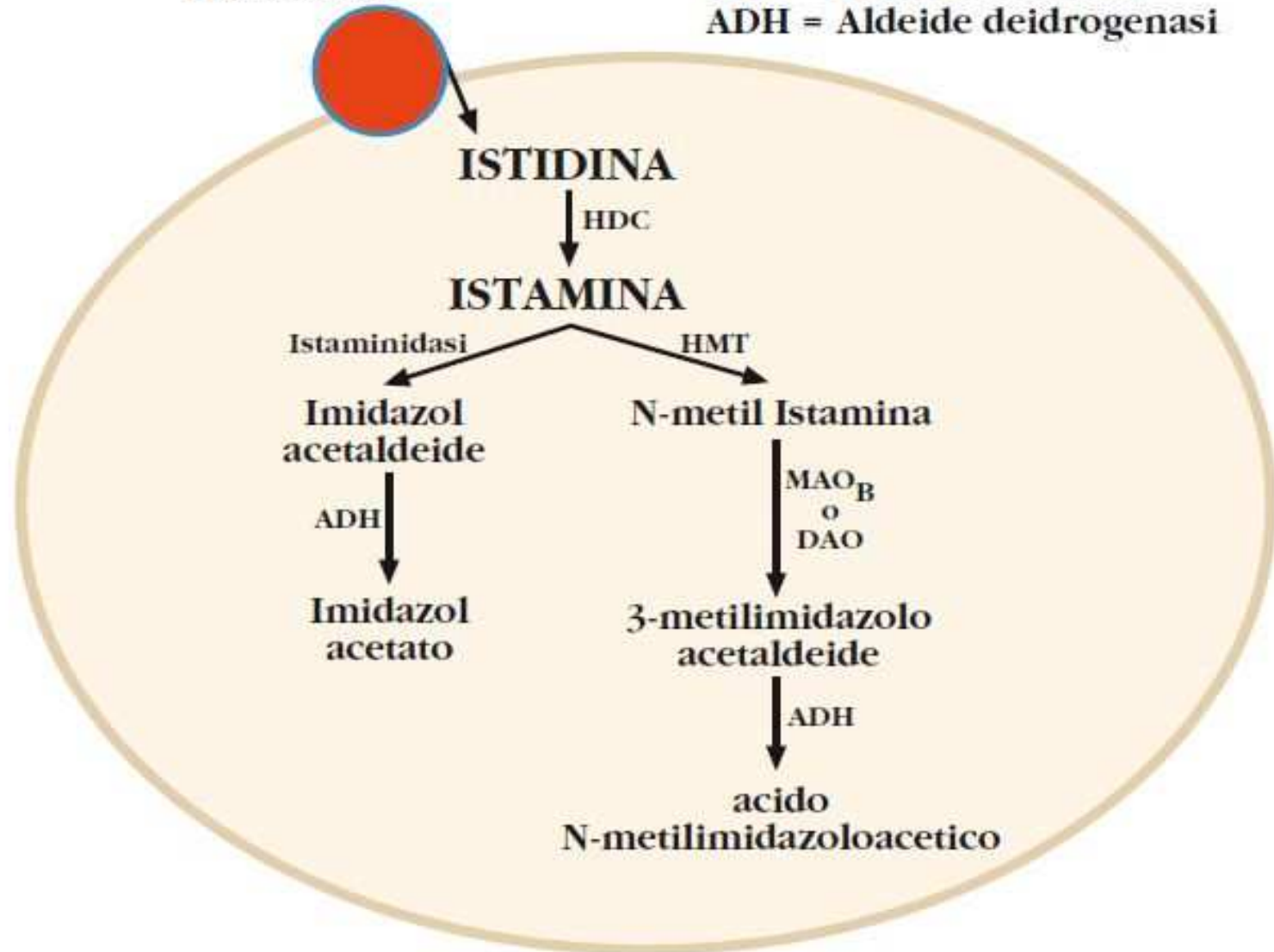


HDC = Istidina decarbossilasi  
HMT = Istaminametiltransferasi  
MAO = Monoaminaossidasi  
DAO = Diaminaossidasi  
ADH = Aldeide deidrogenasi

Transferasi

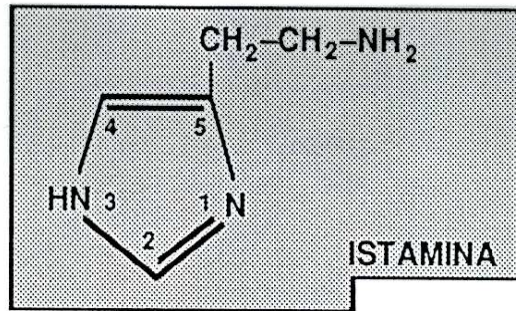


L'istamina è uno dei più importanti mediatori dell'infiammazione, dell'anafilassi e della secrezione acida gastrica. Questa amina biogenica viene sintetizzata per decarbossilazione dell'amminoacido istidina da parte dell'enzima istidina decarbossilasi e conservata all'interno di granuli secretori da parte delle cellule deputate alla sua sintesi: mastociti e leucociti basofili.

La concentrazione di istamina è particolarmente alta in tessuti che contengono un gran numero di mastociti, come l'albero respiratorio, la mucosa intestinale e la cute.

L'istamina viene metabolizzata mediante due vie principali. La prima prevede la metilazione dell'anello per formare la N-metilistamina ad opera della istamina-N-metiltrasferasi. La N-metilistamina così formata viene convertita in acido N-metilimidazolacetico ad opera dell'enzima monoamino-ossidasi (MAO-B). In alternativa, l'istamina può andare incontro a deaminazione ossidativa ad opera di una diamino-ossidasi, formando acido imidazolacetico, poi convertito in riboside dell'acido imidazolacetico.

I metaboliti che derivano da entrambe queste vie hanno bassa attività biologica e vengono escreti con le urine.



◆ L' **ISTAMINA** si forma per decarbossilazione dell'istidina. È convertita dall'istamina-N-metil-transferasi a N-metilistamina e dalla diamina ossidasi ad imidazolo-acetato. È contenuta nei **GRANULOCITI BASOFILI**, nei **MASTOCITI** nelle cellule della **MUCOSA GASTRICA**, nei **NEURONI** in alcune zone del SNC.

SEDE	AZIONI	RECETTORE
Muscoli lisci (grossi vasi, intestino)	CONTRAZIONE	H <sub>1</sub>
Terminazioni nervose	PRURITO	H <sub>1</sub>
Endotelio (venule postcapillari)	PERMEABILIZZAZIONE	H <sub>1</sub>
Arteriole, venule muscolari	RILASCIAMENTO	H <sub>1</sub> → H <sub>2</sub>
Mucosa gastrica	SECREZIONE	H <sub>2</sub>
Sistema nervoso centrale	NEUROTRASMISSIONE	H <sub>1</sub> , H <sub>2</sub> , H <sub>3</sub>

Reazione antigene-anticorpo,  
risposta triplice (shock da istamina)  
Broncocostrizione  
Cuore contrazione e gittata  
Non attraversa BBB

Antistaminici: antiallergici,  
sedazione



- Histamine is a basic amine, stored in granules within mast cells and basophils and secreted when complement components C3a and C5a interact with specific membrane receptors, or when antigen interacts with cell-fixed IgE.
- It produces effects by acting on H<sub>1</sub>-, H<sub>2</sub>- or H<sub>3</sub>-receptors on target cells.
- The main actions in humans (with the receptors involved) are:
  - stimulation of gastric secretion (H<sub>2</sub>)
  - contraction of most smooth muscle other than that of blood vessels (H<sub>1</sub>)
  - cardiac stimulation (H<sub>2</sub>)
  - vasodilatation (H<sub>1</sub>)
  - increased vascular permeability (H<sub>1</sub>).
- Injected intradermally, histamine causes the 'triple response': reddening from local vasodilatation, wheal by direct action on blood vessels and vasodilatation, and flare from an 'axon' reflex in sensory nerves releasing a peptide mediator.
- The main pathophysiological roles of histamine are:
  - as a stimulant of gastric acid secretion (treated with H<sub>2</sub>-receptor antagonists)
  - as a mediator of type 1 hypersensitivity reactions such as urticaria and hay fever (treated with H<sub>1</sub>-receptor antagonists).
- H<sub>3</sub>-receptors occur at presynaptic sites and inhibit the release of a variety of neurotransmitters.

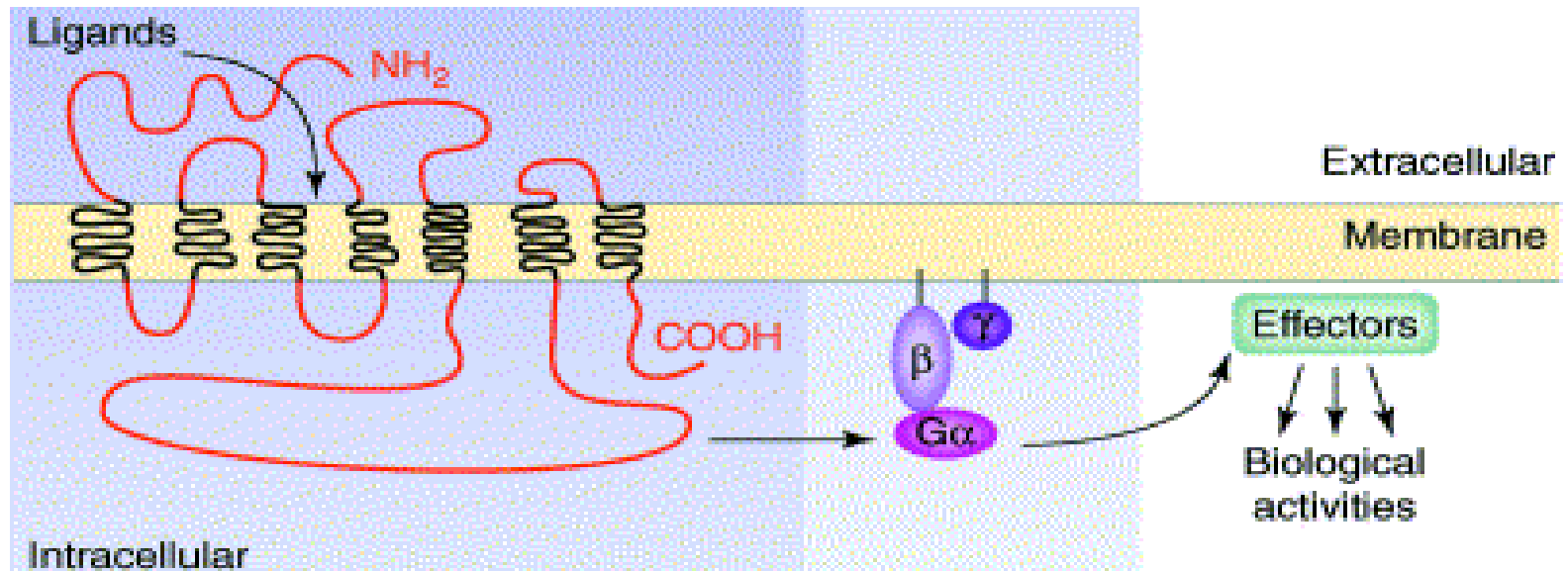
# ISTAMINA



# ANTAGONISTI DELL'ISTAMINA

- Antagonisti fisiologici: **adrenalina**, per effetti sulla muscolatura liscia in caso di anafilassi sistemica e in condizioni di massivo rilascio di istamina
- Inibitori di degranulazione: **cromoglicato**, utile nel trattamento dell'asma
- Antagonisti recettoriali: **anti-H1**, nelle allergie  
**anti H2**, come antisecretivi

# Recettori per l'istamina



## Histamine receptors

H<sub>1</sub>

H<sub>2</sub>

H<sub>3</sub>

H<sub>4</sub>

## Heterotrimeric G proteins

Gα<sub>q</sub>

Gα<sub>s</sub> + other  
GTP-dependent  
mechanisms

G<sub>i/o</sub>

G<sub>i/o</sub>

## Main effectors

PLC, Ca<sup>2+</sup>, NOS,  
cGMP, PLA2

cAMP, PLC, Ca<sup>2+</sup>,  
c-fos

Inhibition of cAMP  
accumulation,  
Ca<sup>2+</sup>, MAPK

Inhibition of cAMP  
(less than H<sub>3</sub>), MAPK

# Recettori dell'istamina

	Localizzazione	Tipologia	Effetto
<b>H<sub>1</sub></b>	SNC, muscolatura liscia dei bronchi, intestino ed utero, cellule endoteliali	Metabotropico (G <sub>q</sub> )  (Asp- $\alpha$ ; Lys- $\pi$ ; Asn- $\tau$ )	La contrazione dei bronchi riduce il flusso d'aria nei polmoni; a livello vascolare si ha aumento di permeabilità ed edema. Nel SNC l'istamina sembra coinvolta nelle fasi di veglia
<b>H<sub>2</sub></b>	cellule parietali della mucosa gastrica, miocardio, SNC	Metabotropico (G <sub>s</sub> )  (Asp; Asp; Thr)	Aumento della secrezione acida per stimolazione gastrica. I recettori H <sub>2</sub> hanno un ruolo secondario nei fenomeni allergici.
<b>H<sub>3</sub></b>	SNC e in periferia	Metabotropico (G <sub>i</sub> )	Autorecettore ed eterorecettore nel SNC
<b>H<sub>4</sub></b>	cellule del sistema ematopoietico	Metabotropico (G <sub>i</sub> )	Modulazione di risposte chemiotattiche



# Recettori istaminici

<b>H1</b>	<b>H2</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Cellule endoteliali</b></li><li>• <b>Cellule muscolari lisce</b></li><li>• <b>Corteccia surrenale</b></li><li>• <b>Cuore</b></li><li>• <b>Sistema nervoso centrale</b></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Cellule parietali gastriche</b></li><li>• <b>Cellule muscolari lisce (vasi, utero)</b></li><li>• <b>Sistema nervoso centrale</b></li><li>• <b>Cuore</b></li></ul>
<b>H3</b>	<b>H4</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Sistema nervoso centrale</b></li><li>• <b>Nervi periferici (cuore, polmoni, tratto digerente)</b></li><li>• <b>Cellule enterocromaffini</b></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Midollo osseo</b></li><li>• <b>Milza</b></li><li>• <b>Eosinofili</b></li><li>• <b>Neutrofili</b></li><li>• <b>Mononucleati, mastociti</b></li></ul>

**Tabella 15.2** Informazioni dettagliate su alcuni farmaci an-  
tagonisti utilizzati per definire i tre tipi di recettori dell'istamina

Farmaco	Costante di legame ( $K_B$ ; mol · L <sup>-1</sup> )		
	H <sub>1</sub>	H <sub>2</sub>	H <sub>3</sub>
Mepiramina	$0.4 \times 10^{-9}$	–	$> 3 \times 10^{-6}$
Cimetidina	$4.5 \times 10^{-4}$	$0.8 \times 10^{-6}$	$3.3 \times 10^{-5}$
Tioperamide	$> 10^{-4}$	$> 10^{-5}$	$4.3 \times 10^{-9}$

Fonte: Dati derivati da Black J W et al. 1972 Nature 236:385-390; Ganellin C R 1982 In: Ganellin C R, Parson M E (eds) Pharmacology of histamine receptors. Wright, Bristol, UK, pp. 11-102; Arrang J M et al. 1987 Nature 327:117-123; van der Werf J F, Timmerman H 1989 Trends Pharmacol Sci 10:159-162.

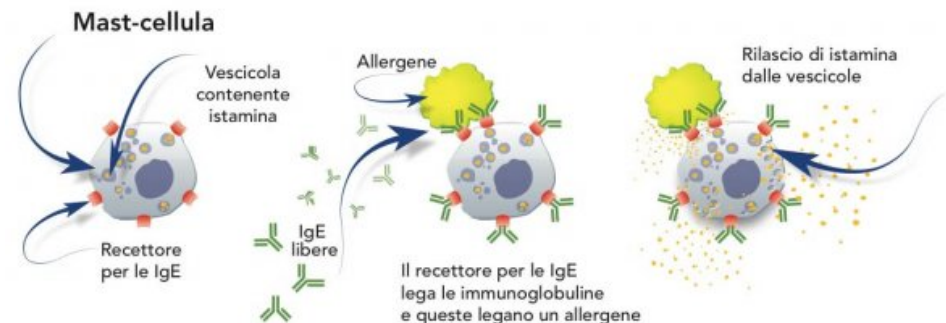
# Accumulo e rilascio dell'istamina

- **Mastociti** (cellule fisse presenti nella pelle, nel tratto respiratorio, gastrointestinale e genitourinario, e nelle porzioni adiacenti ai vasi sanguigni e linfatici) : l'istamina viene accumulata nei granuli secretori sotto forma di complesso con i residui acidi dell'eparina e, in seguito ad attivazione delle cellule, si dissocia parzialmente solubilizzata. Il rilascio è legato a processi di ipersensibilizzazione mediati dall'IgE, anticorpi che si legano a particolari recettori sulla superficie cellulare stimolando il rilascio di componenti già presenti (istamina) e la sintesi di altri mediatori della risposta immunitaria (proteasi, leucotrieni, PG e citochine)

→ vasodilatazione

ed edema →

cascata dell'infiammazione.





# Alimenti particolarmente ricchi d'istamina

agrumi, fragole,  
ananas



cioccolato, noci



il pesce conservato troppo a  
lungo o male tipo il tonno, le  
acciughe, le aringhe



formaggi  
stagionati



gli alcolici come lo  
spumante, la birra  
e il vino rosso



uova, latte



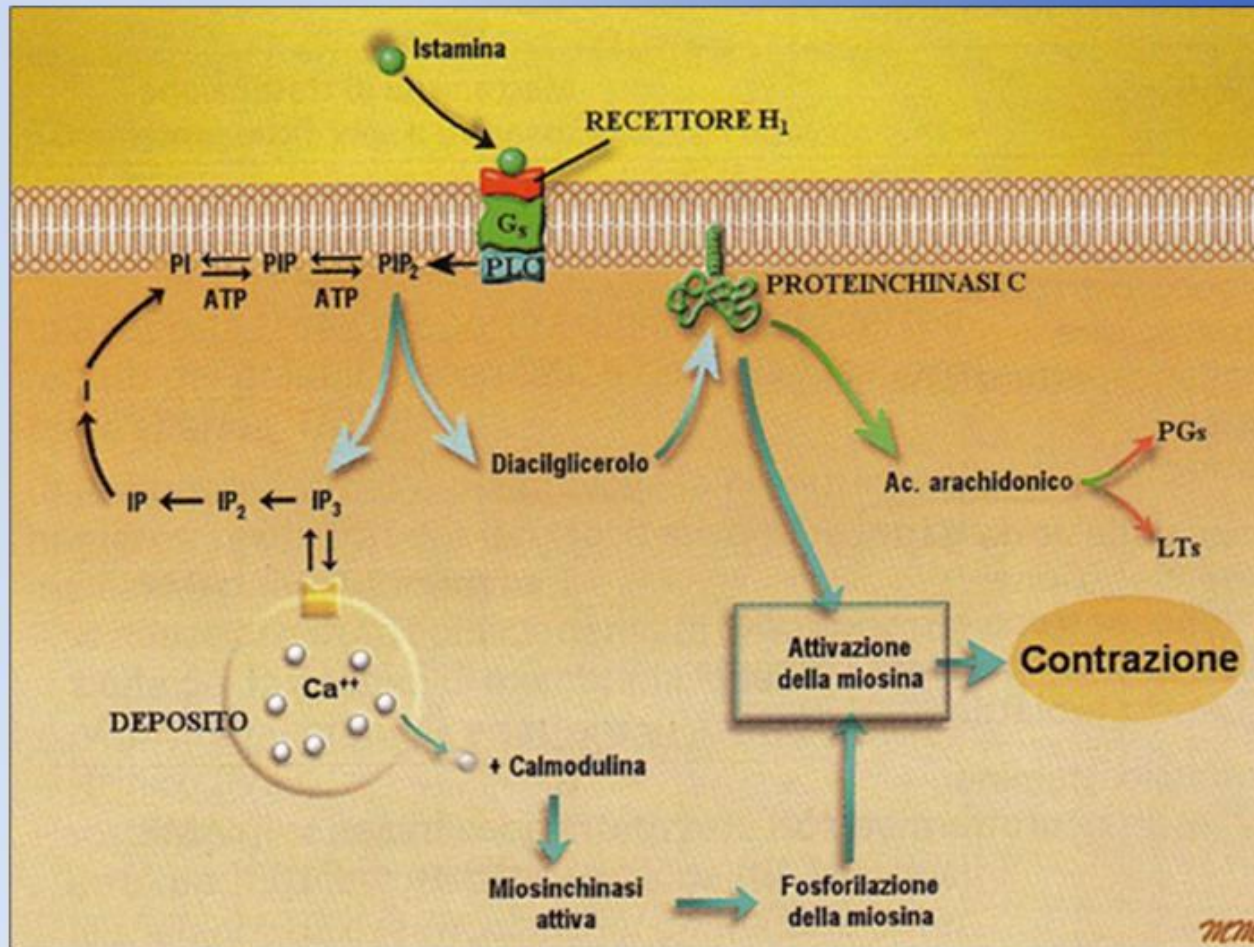
le verdure come  
gli spinaci, i legumi  
ed i pomodori



i salumi e gli insaccati a crudo  
a lunga conservazione

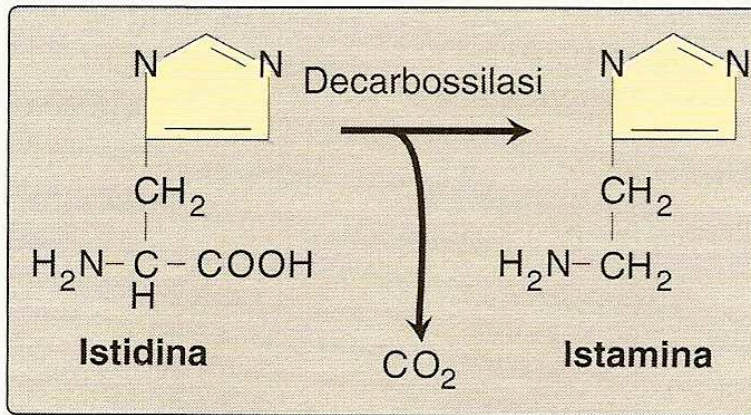


# Il recettore H1 per l'istamina





# Effetti dell'istamina H<sub>1</sub>



**Figura 42.3**  
Biosintesi dell'istamina.

## Recettori H<sub>1</sub>

### SECREZIONE ESOCRINA

Aumento della produzione di muco nel naso e nei bronchi, con conseguenti sintomi respiratori.

### MUSCOLATURA LISCIA BRONCHIALE

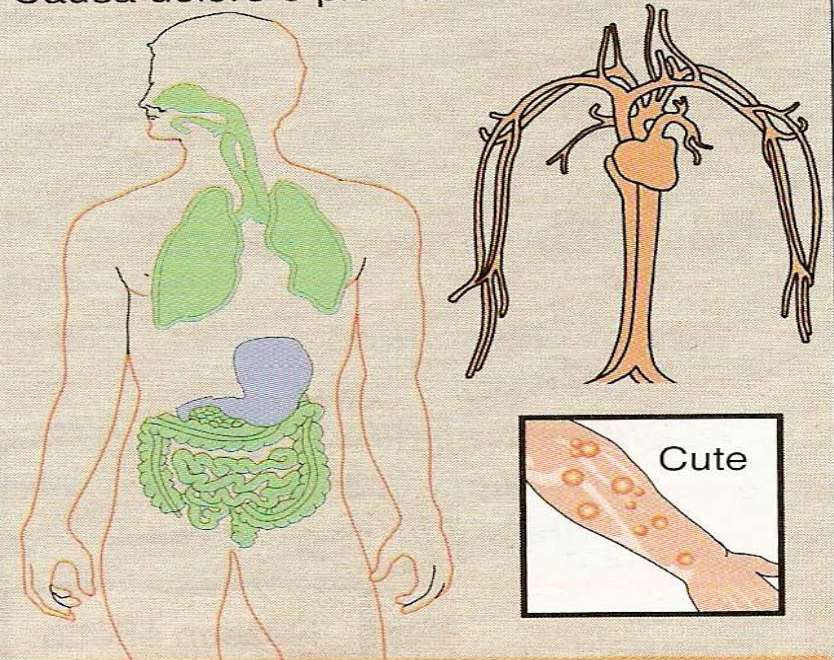
La contrazione dei bronchioli comporta la comparsa dei sintomi dell'asma e la diminuzione della capacità polmonare.

### MUSCOLATURA LISCIA INTESTINALE

La contrazione causa crampi intestinali e diarrea.

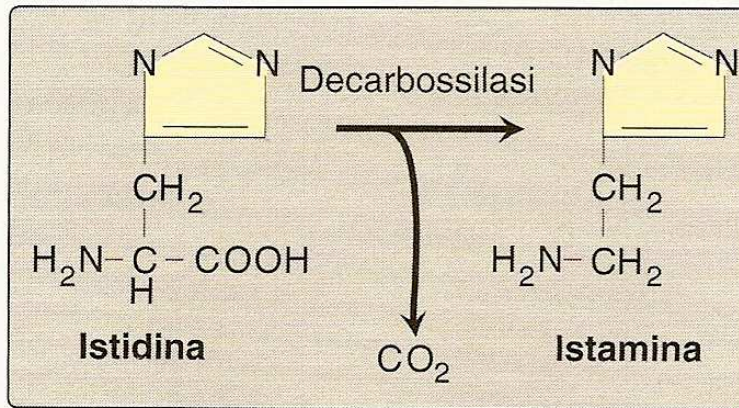
### TERMINAZIONI NERVOSE SENSORIALI

Causa dolore e prurito.





# Effetti dell'istamina H<sub>1</sub>/H<sub>2</sub> e H<sub>2</sub>



**Figura 42.3**  
Biosintesi dell'istamina.

## Recettori H<sub>1</sub> e H<sub>2</sub>

### SISTEMA CARDIOVASCOLARE

Abbassa la pressione sanguigna sistemica riducendo le resistenze periferiche. Causa effetto cronotropo positivo (mediato dai recettori H<sub>2</sub>) e inotropo positivo (mediato da recettori sia H<sub>1</sub> sia H<sub>2</sub>).

### CUTE

La dilatazione e l'aumento di permeabilità dei capillari danno luogo a passaggio di proteine e di liquido nei tessuti. Sulla cute ciò porta alla classica "risposta tripla": formazioni del pomfo, arrossamento dovuto a vasodilatazione locale ed eritema ("alone").

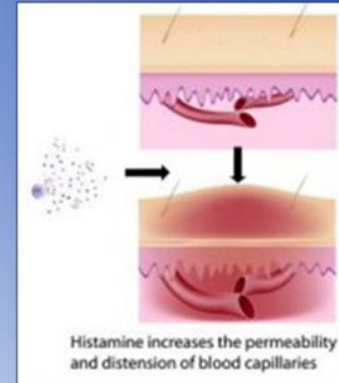
## Recettore H<sub>2</sub>

### Stomaco

Stimolazione della secrezione gastrica di acido cloridrico.

# Istamina

- Effetti
  - Vascolari
    - Dilatazione
      - Ipotensione, cefalea, eritema
  - Permeabilità capillare
    - Congestione nasale, edema, pomfi e orticaria



Gli effetti dell'istamina sul sistema cardiovascolare includono la dilatazione dei vasi di piccolo calibro, con diminuzione delle resistenze periferiche e caduta della pressione arteriosa sistemica, e l'incremento della permeabilità capillare con conseguente formazione di edema.



# Istamina

- Effetti
  - Cellule muscolari lisce extravascolari
    - Contrazione intestinale e bronchiale
  - Cardiaci
    - Tachicardia, conduzione alterata

## Contrazione cellule muscolari lisce extravascolari

Sulle cellule muscolari lisce extravascolari l'istamina provoca contrazione mediante l'attivazione dei recettori H1, che induce aumento del  $Ca^{2+}$  intracellulare. Mediante tale meccanismo, l'istamina induce contrazione a livello intestinale e bronchiale.

## Effetti cardiaci

A livello cardiaco, l'istamina agisce sia sulla contrattilità cardiaca sia sulla condizione elettrica. Agendo sui recettori H2 aumenta la contrattilità atriale e ventricolare e determina tachicardia, mediante azione sul nodo senoatriale. Inoltre, tramite i recettori H1 l'istamina riduce la velocità di conduzione atrioventricolare e può, specie ad alte dosi, indurre aritmie.



# Farmaci antistaminici

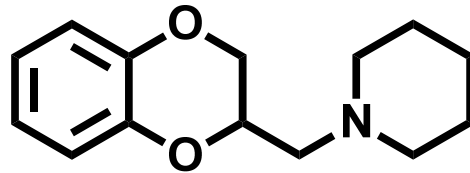


Daniel Bovet 1907-1992  
Istituto Superiore di Sanità  
Prof. Farmacologia a Sassari

Nobel Medicina 1957

Scoperta del primo antagonista competitivo  
dell'istamina 1937: (*timoxidetilamina*)  
1944: *pirilamina*

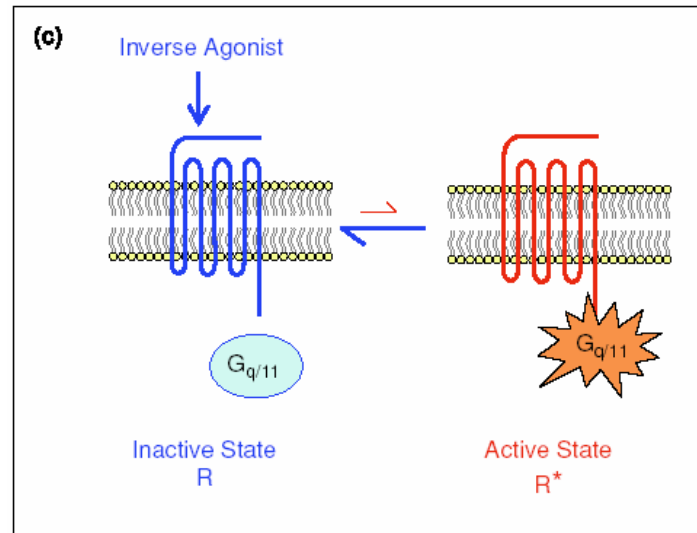
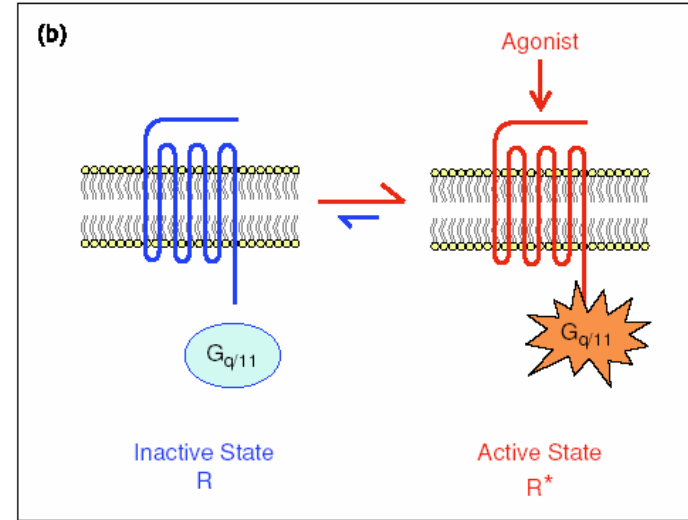
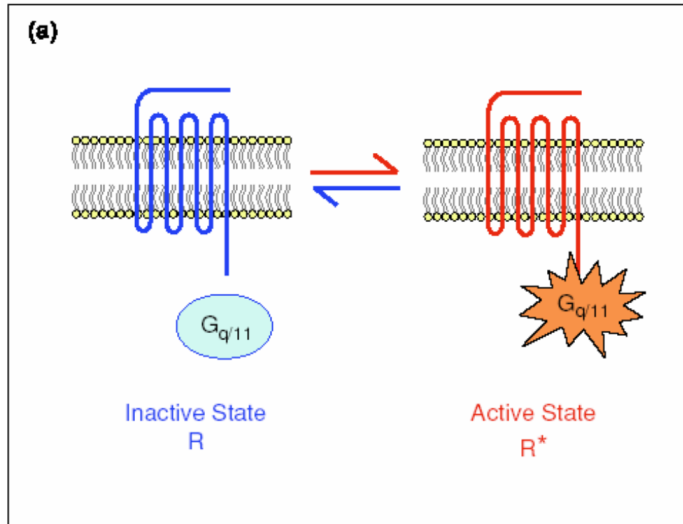
# Farmaci Antistaminici



**PIPEROSSANO**

Bovet e Forneau: scoperta del primo antistaminico; il piperossano era in grado di proteggere le cavie dal broncospasmo indotto da istamina. L'evidenza che composti dotati di effetti antagonisti su questi test non erano però in grado di antagonizzare gli effetti istaminici a livello gastrico (secrezione acida) e cardiaco (effetti cronotropi e inotropi positivi) ha suggerito l'esistenza di due distinti recettori su cui si potesse agire selettivamente.

Gli antistaminici sono da considerarsi degli agonisti inversi, stabilizzando la forma inattiva del recettore



# Antistaminici anti-H<sub>1</sub>

- trattamento sintomatico delle riniti allergiche (stagionali)
- trattamento dell'orticaria cronica idiopatica
- trattamento della dermatite allergica da contatto e atopica, solare e da farmaci
- trattamento congiuntivite allergica e prurito
- antiemetici (H<sub>1</sub> nel nucleo vestibolare, tratto solitario e nucleo del vago e ambiguo)
- sedativi
- ipnotici
- anti-Parkinson (effetto antimuscarinico)
- anestetici locali

ANTAGONISTI DEL RECET-  
TORE H<sub>1</sub> DELL'ISTAMINA

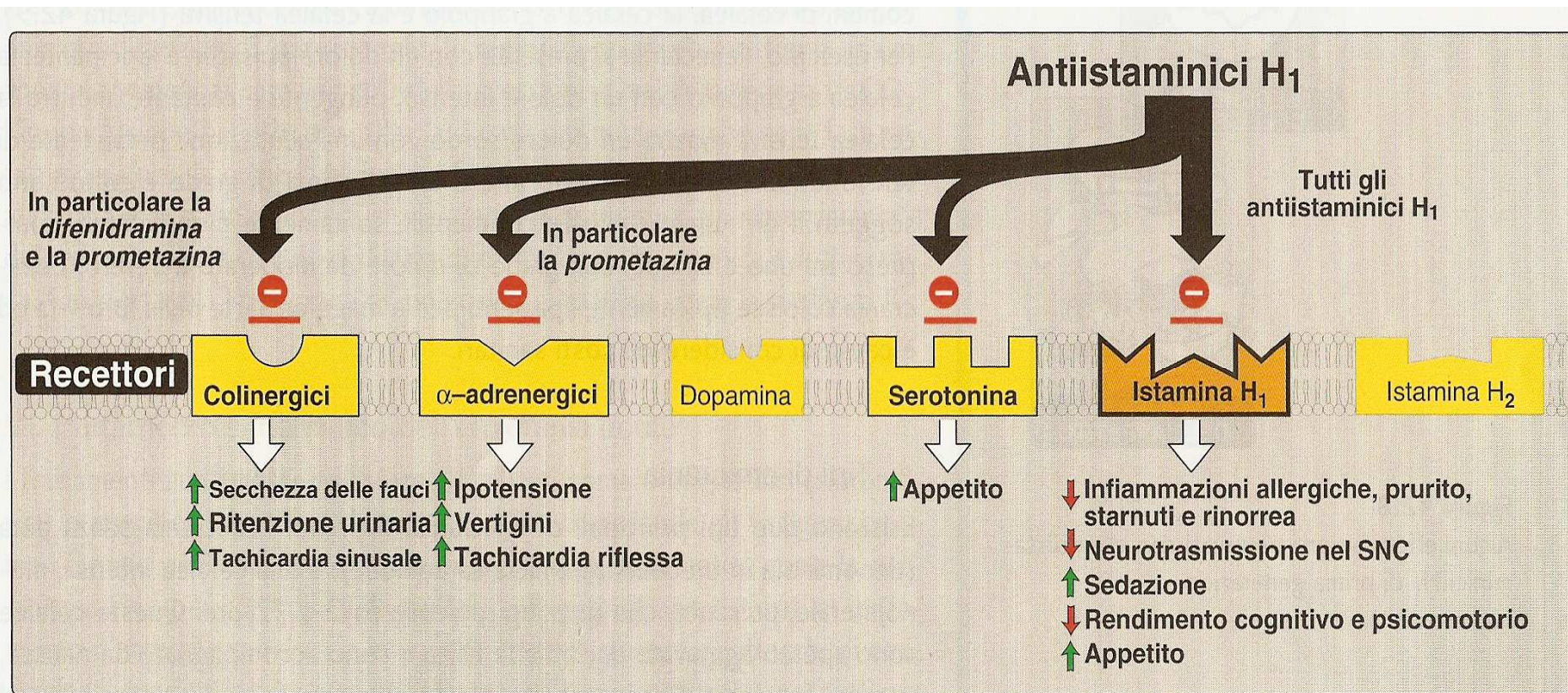
- \* Acrivastina
- \* Cetirizina
- \* Clorfeniramina
- \* Ciclizina
- \* Desloratadina
- \* Difenidramina
- \* Dimenidrinato
- \* Doxepina -
- \* Doxilamina
- \* Fexofenadina
- \* Idrossizina
- \* Loratadina
- \* Meclizina -
- \* Prometazina

*Cromoglicato (- liberazione di istamina)*

Antagonisti dei recettori  
H<sub>1</sub> dell'istamina



# EFFETTI DEGLI ANTIISTAMINICI H<sub>1</sub> SUI RECETTORI ISTAMINERGICI, COLINERGICI, ADRENERGICI E SEROTONINERGICI





## Clinical use of histamine H<sub>1</sub>-receptor antagonists



- For allergic reactions (see Ch.15) including allergic rhinitis (hay fever), urticaria, insect bites, drug hypersensitivities. Drugs that lack sedative or muscarinic receptor antagonist actions (e.g. fexofenadine or cetirizine) are preferred. Topical preparations (e.g. for eye, nose) are available. Injections are used as an adjunct to adrenaline (epinephrine) in the emergency treatment of anaphylaxis.
- As antiemetics for the prevention of motion sickness or other causes of nausea, especially those associated with vertigo (e.g. labyrinthine disorders). Muscarinic receptor antagonist actions of some antihistamines (e.g. cinnarizine, cyclizine) probably contribute to efficacy but also cause side-effects.
- For sedation: some H<sub>1</sub>-receptor antagonists (e.g. promethazine; see Table 16.3) are fairly strong sedatives and may be used for this action.

# FARMACI ANTISTAMINICI (ANTI-H<sub>1</sub>)

## ➤ PRIMA GENERAZIONE

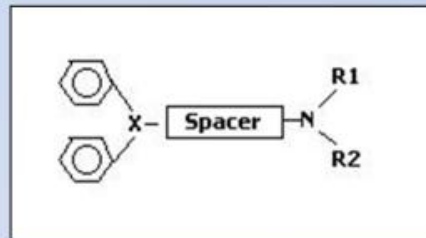
ETANOLAMINE	(Difenidramina, Dimenidrinato)
ALCHILAMINE	(Clorfeniramina)
ETILENDIAMINE	(Pirilamina)
FENOTIAZINE	(Prometazina, Trimeprazina)
PIPERIDINE	(Ciproeptadina)
PIPERAZINE	(Ciclizina, Meclizina, Idrossizina)

### CARATTERISTICHE:

- 1) Scarsa specificità recettoriale
- 2) Elevata lipofilia
- 3) Farmaci di ampio utilizzo

# Antistaminici di prima generazione

- Piccole molecole lipofile che attraversano la BEE
- Non specifici per i recettori H1.
- Gruppi:
  - Etilendiammine
  - Etanolamine
  - Alchilamine
  - Piperazine
  - Triciclici



# Antistaminici anti-H<sub>1</sub> *1° generazione*

- Usati nel trattamento della febbre da fieno, rinite, orticaria e allergie alimentari
- Effetti sui recettori colinergici, adrenergici, dopaminergici e serotoninergici
- Effetti collaterali a livello centrale: sedazione, riduzione delle capacità cognitive
- Blocco colinergico periferico: visione sfogata, secchezza bocca, ritenzione urinaria,, tachicardia



# FARMACI ANTISTAMINICI (ANTI-H<sub>1</sub>)

## ➤ PRIMA GENERAZIONE

### CINETICA:

- Ben assorbiti nel tratto gastrointestinale
- Distribuzione uniforme in tutto l'organismo
- Eliminazione per via urinaria sotto forma di metaboliti

### USI TERAPEUTICI:

- 1) Sindromi allergiche
- 2) Emesi, cinetosi
- 3) Disturbi del sonno (sedazione)
- 4) Anoressia

# FARMACI ANTISTAMINICI (ANTI-H<sub>1</sub>)

## ➤ PRIMA GENERAZIONE



EFFETTI  
INDESIDERATI:

### 1) EFFETTI CENTRALI

a) sedazione

b) astenia

c) vertigini

### 2) INIBIZIONE DI ALTRI RECETTORI (effetti anti-muscarinici)

### 3) IPERSENSIBILITA'

### 4) EFFETTI TERATOGENI

**L'uso di antistaminici anti-H1 di 1a generazione riduce la qualità di vita del paziente allergico: rapporto rischio/beneficio sfavorevole!!**

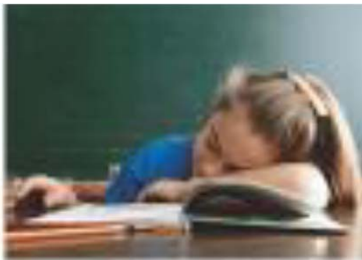
**Riduzione della produttività in ambito lavorativo**

**Riduzione del rendimento scolastico**

**Aumento degli incidenti sul lavoro e stradali**



**PERCHE'??**



**Elevata lipofilia:** superamento della barrier emato-encefalica e interazione con trasmissione istaminergica centrale



**Scarsa selettività recettoriale:** inibizione recettori muscarinici, serotoninergici, dopaminergici, adrenergici



# FARMACI ANTISTAMINICI (ANTI-H<sub>1</sub>)

## ➤ SECONDA GENERAZIONE

PIPERIDINE (Loratadina, Terfenadina)

PIPERAZINE (Cetirizina, Astemizolo)

### CARATTERISTICHE:

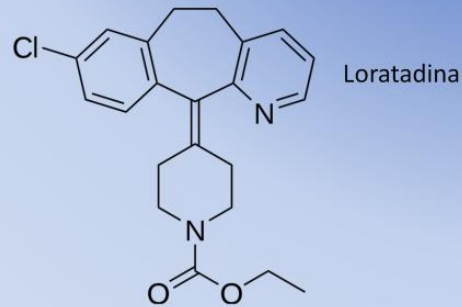
- 1) Maggiore affinità per recettori H<sub>1</sub>
- 2) Minore lipofilia

### CINETICA:

- Ben assorbiti nel tratto gastrointestinale
- Loratadina, astemizolo, terfenadina: metabolizzati nel fegato da citocromo P450 in metaboliti attivi
- Escreti con le urine

## Antistaminici di seconda generazione

- Ottenuti attraverso modificazioni dei farmaci di prima generazione per ridurre gli effetti avversi.
- Più selettivi per i recettori H1 periferici
- Esempi:
  - *terfenadina*
  - *loratadina*
  - *cetirizina*
  - *mizolastina*
  - *astemizolo*



Gli antistaminici di seconda generazione sono stati ottenuti attraverso modificazioni degli antagonisti di prima generazione ed hanno maggiore selettività.

Poichè non hanno proprietà antimuscariniche e non passano la BEE, non presentano molti effetti collaterali tipici dei farmaci di prima generazione o li presentano in maniera ridotta. Per questo motivo, generalmente sono usati come farmaci di prima scelta nella terapia dei disturbi allergici.

# Antistaminici anti-H<sub>1</sub> 2° generazione

- Attività antagonista selettiva sugli H<sub>1</sub> periferici
- Scarsa penetrazione attraverso BEE
- Minore affinità per i recettori istaminergici centrali
- Mancano effetti sedativi
- Minore affinità per recettori muscarinici, adrenergici, serotoninergici (minori effetti collaterali)
- Lunga durata d'azione
- Possono provocare aritmie in un uso prolungato e se assunti contemporaneamente a farmaci che ne riducono il metabolismo (antifungini imidazolici, macrolidi)

**Tabella 16-2.** Alcuni farmaci antistaminici H<sub>1</sub> usati in terapia

Farmaci	Dose usuale nell'adulto	Attività anticolinergica	Commenti
<b>ANTISTAMINICI DI PRIMA GENERAZIONE</b>			
<b>Etanolamine</b>			
Carbinossamina	4-8 mg	+++	Sedazione da debole a moderata.
Dimenidrinato (sale di difenidramina)	50 mg	+++	Sedazione marcata; attività antichinetosica.
Difenidramina	25-50 mg	+++	Sedazione marcata; attività antichinetosica.
Doxilamina	1,25-25 mg	non determinata	Sedazione marcata; ora soltanto componente di OTC (farmaci da banco) "aiuto per il sonno".
<b>Etilendiamine</b>			
Pirilamina	25-50 mg	+	Sedazione moderata; componente di OTC (farmaci da banco) "aiuto per il sonno".
Tripelennamina	25-50 mg	+	Sedazione moderata.
<b>Derivati piperazिनici</b>			
Idrossizina	25-100 mg	non determinata	Sedazione marcata.
Ciclizina	25-50 mg	-	Debole sedazione; attività antichinetosica.
Meclizina	25-50 mg	-	Debole sedazione; attività antichinetosica.
<b>Alchilamine</b>			
Bromfeniramina	4-8 mg	+	Debole sedazione.
Clorfenamina	4-8 mg	+	Debole sedazione; frequente componente di OTC (farmaci da banco) per la cura del raffreddore.
<b>Derivati fenotiazinici</b>			
Prometazina	10-25 mg	+++	Sedazione marcata; attività antiemetica.
<b>Composti vari</b>			
Ciproep tadina	4 mg	+	Sedazione moderata; possiede anche attività antiserotoninergica.
<b>ANTISTAMINICI DI SECONDA GENERAZIONE</b>			
<b>Piperidine</b>			
Fexofenadina	60 mg	-	Ridotto rischio di aritmie.
<b>Composti vari</b>			
Loratadina	10 mg	-	Azione prolungata.
Cetirizina	5-10 mg	-	



# FARMACI ANTISTAMINICI (ANTI-H<sub>1</sub>)

## ➤ TERZA GENERAZIONE

PIPERIDINE (Fexofenadina\*, Desloratadina)

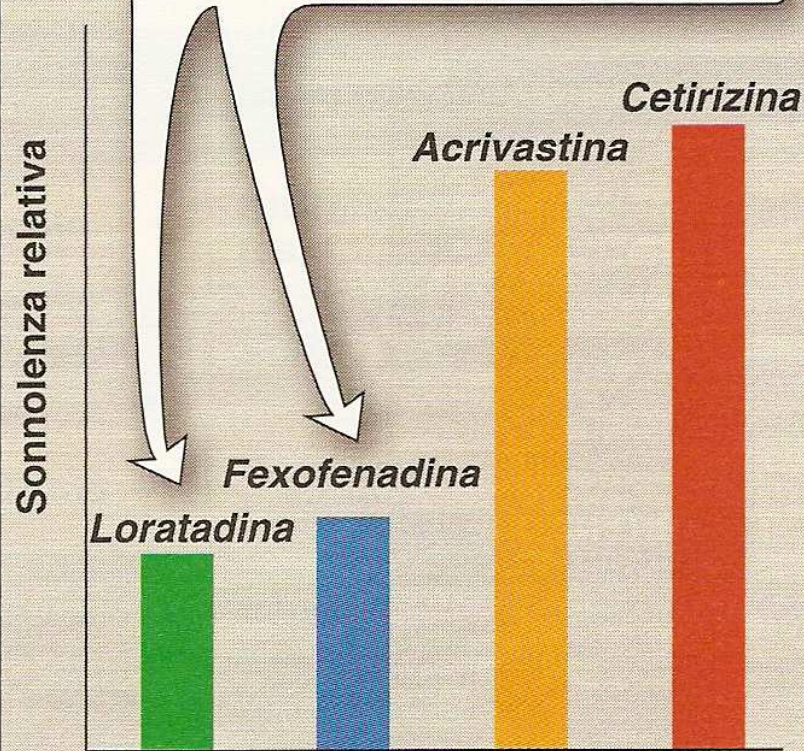
PIPERAZINE (Levocetirizina)

CARATTERISTICHE:

Metaboliti attivi\*

Privi di cardiotoxicità

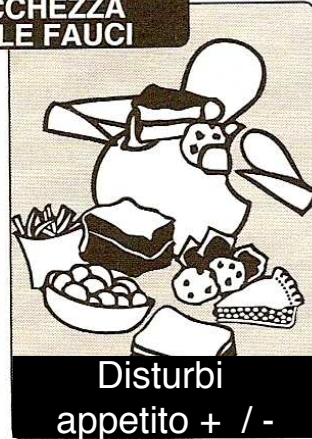
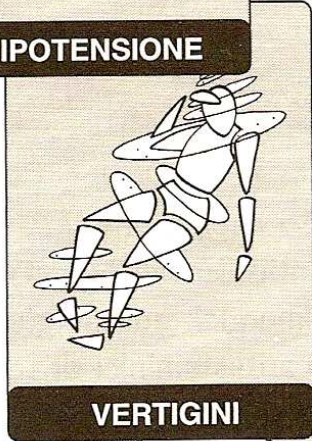
Grazie al loro basso potere di indurre sonnolenza, la *loratadina* e la *fexofenadina* si possono raccomandare a quei soggetti che svolgono un lavoro in cui la mancanza di sonno è critica.



**Figura 42.6**

Potenziale relativo di induzione del sonno nei pazienti trattati con antiistaminici H<sub>1</sub> di seconda generazione.





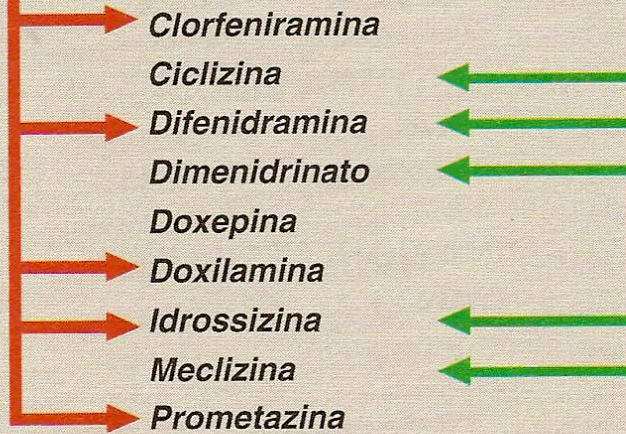
# Effetti collaterali degli antagonisti dei recettori H<sub>1</sub>

Svantaggi

Marcato  
potenziale  
sedativo

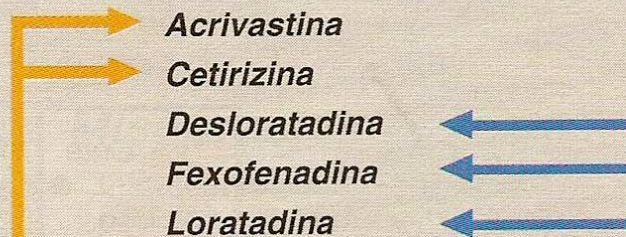
Usati per  
il trattamento  
della chinetosi

### Prima generazione



Vantaggi

### Seconda generazione



Scarso  
potenziale  
sedativo

Nessun effetto  
sedativo

Vantaggi



# Interazioni farmacologiche

- Deprimenti SNC, alcol,
- Antispicotici
- Inibitori MAO (aggravano effetti anti-colinergici)
- Inducono enzimi microsomiali epatici

Sovradosaggio (allucinazioni, eccitazione, atassia, convulsioni)

# Recettori H<sub>3</sub>

- ✓ E' stato descritto originariamente come recettore pre-sinaptico presente sulle terminazioni istaminergiche del SNC
- ✓ Successivamente sono stati identificati in altri tessuti (mucosa gastrica, sistema vascolare, cuore) con funzione a *feed-back* non solo sull'istamina, ma anche su altri neurotrasmettitori (acetilcolina, dopamina, noradrenalina, serotonina)

AGONISTI H<sub>3</sub> hanno potenziale impiego come agenti gastroprotettivi, antiinfiammatori, anticonvulsivanti, nello scompenso cardiaco

ANTAGONISTI H<sub>3</sub> possono essere potenzialmente utilizzati nell'obesità, nelle disfunzioni cognitive, nel deficit di attenzione e nella iperattività del bambino

# RECETTORI H<sub>3</sub>

**Inibitori a feedback di neurotrasmettitori (istamina, DA, Ach, NA, 5HT)**

**Accoppiati a proteine G (↓ Ca<sup>+</sup>)**

**Sedazione, antag. contrazione H1 in ileo e livelli istamina in stomaco, broncodilatazione, vasodilatazione, ↓ NA release,**

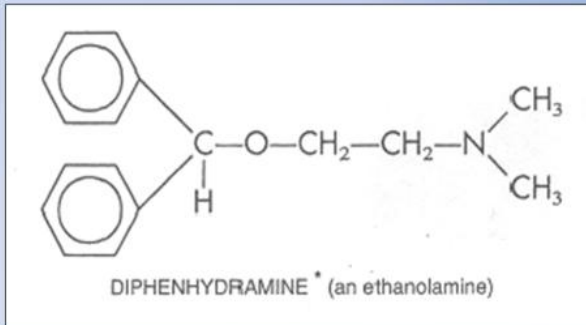
# Farmacocinetica degli anti-H<sub>1</sub>

- Tutti gli anti-H<sub>1</sub> di 1<sup>a</sup> generazione sono ben assorbiti a livello intestinale. Alcune molecole sono anche somministrate per via topica (spray nasale, creme, colliri), per via rettale o per via i.m. (prometazina: nel trattamento antiemetico, clorfeniramina: nelle emergenze quali shock anafilattico)
- La dose terapeutica per la singola somministrazione varia, a secondo della potenza della molecola impiegata, da 1-2 ai 100 mg
- La durata dell'azione di una singola dose terapeutica varia dalle 24 h delle "long-lasting" alle 6 h per quelle a breve durata d'azione
- Il metabolismo è essenzialmente epatico via isoenzimi del CYP450, per alcune molecole si formano metaboliti attivi che prolungano la durata d'azione del farmaco indipendentemente dalla emivita plasmatica.
- L'escrezione anche come molecole immodificate per via renale



# Farmacocinetica degli anti-H<sub>1</sub>

- **Difenidramina**: os, i.m., topico;
- Dosi: 25-50 mg (adulto);
- Biodisponibilità p.o. 60%;
- Ossidata dal CYP450 (CYP2D6);
- Emivita: 3 h;
- Durata d'azione: fino a 9 h.



La difenidramina può essere somministrata per via orale, i.m. o topica. Dopo somministrazione orale, la difenidramina raggiunge la massima concentrazione plasmatica dopo 2 ore, ha un'emivita pari a 3 ore e una durata d'azione fino a 9 ore. Il metabolismo epatico avviene ad opera del CYP2D6.

La dose singola di somministrazione è pari a 25-50 mg.

# Usi terapeutici degli anti-H<sub>1</sub>

- Rinite (soprattutto stagionale su base allergica)
- Congiuntivite allergica
- Orticaria
- Dermatite allergica da contatto e atopica
- Dermatite solare
- Dermatite da farmaci
- Prurito



# Reazioni avverse



- Farmaci di prima generazione:
  - Effetti anticolinergici
  - Intolleranza gastrointestinale
  - Reazioni comuni: sedazione, vertigini, tinnito, visione offuscata, euforia, incoordinazione, ansia, insonnia, tremori, nausea e vomito, stipsi, secchezza delle fauci, tosse secca
- Farmaci di seconda generazione:
  - Reazioni comuni: sonnolenza, stanchezza, cefalea, nausea e secchezza delle fauci
- Le reazioni avverse sono molto meno frequenti nei farmaci di seconda generazione

Table

Comparison of OTC Products to Treat Allergic Rhinitis<sup>1,2</sup>

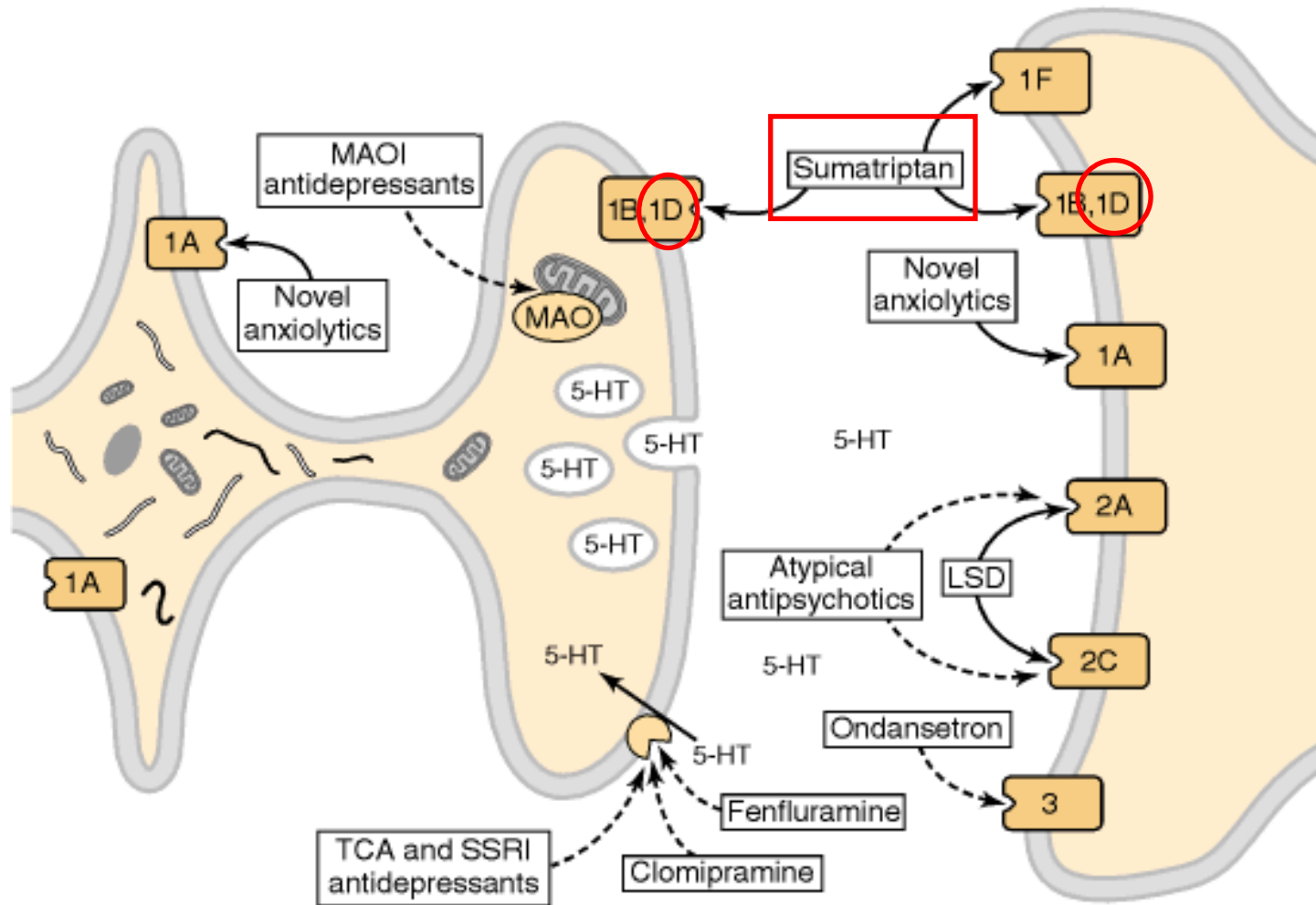
Class	Generic Name	Brand Name	Target Symptoms	Adult Dose	Adverse Drug Reactions	Comments
First-generation antihistamine	Chlorpheniramine	Chlor-Trimeton	Sneezing	2-12 mg bid	Least sedating	Blurred vision, dry mouth, drowsiness, GI upset, urinary retention, nausea; avoid in patients with CVD, pregnancy, BPH, asthma, EtOH, sedatives, and anticholinergics
	Clemastine	Tavist-1	Rhinorrhea	1.34 mg bid	Most sedating	
	Diphenhydramine	Benadryl	Palatal itching	25-50 mg q 6-8 h	Least sedating	
	Brompheniramine	Various	Ocular itching	4-8 mg tid-qid	Most GI upset	
	Tripelennamine	PBZ	Nasal itching	Up to 600 mg qd		
Second-generation antihistamine	Loratadine	Claritin	Sneezing Rhinorrhea Palatal itching Ocular itching Nasal itching	10 mg qd	Not as effective as first-generation drugs, but less sedating; no efficacy difference between any of the second-generation drugs (Rx vs OTC)	
Systemic decongestant	Pseudoephedrine	Sudafed	Nasal congestion	30-60 mg q 4-6 h	Tachycardia, insomnia, palpitations, drowsiness, nervousness, HA, dizziness, weakness	Avoid in patients with HTN, DM, arrhythmias, glaucoma, BPH, hyperthyroidism, pregnancy/breast-feeding, MAOIs
Nasal decongestant	Xylometazoline Oxymetazoline	Otrivin Afrin	Nasal congestion	1-3 sprays bid	Burning, swelling, sneezing, stinging, increased discharge	
Ocular decongestant	Nephezoline Oxymetazoline Tetrahydrozoline	Clear Eyes Visine LR Visine	Removes redness from eye	1-2 drops up to 4x/d	Burning, stinging, transient pain, conjunctivitis, eyelid eczema/dermatitis	
Nasal cromones	Cromolyn	NasalCrom	Sneezing Rhinorrhea Nasal congestion	1 spray tid-qid	Transient burning/stinging	1-2 wk of scheduled use to see benefit; warm in hand before use; must be discarded in 2-3 mo regardless of expiration date

GI = gastrointestinal; CVD = cardiovascular disease; BPH = benign prostatic hyperplasia; EtOH = ethanol; HA = headache; HTN = hypertension; DM = diabetes mellitus; MAOIs = monoamine oxidase inhibitors





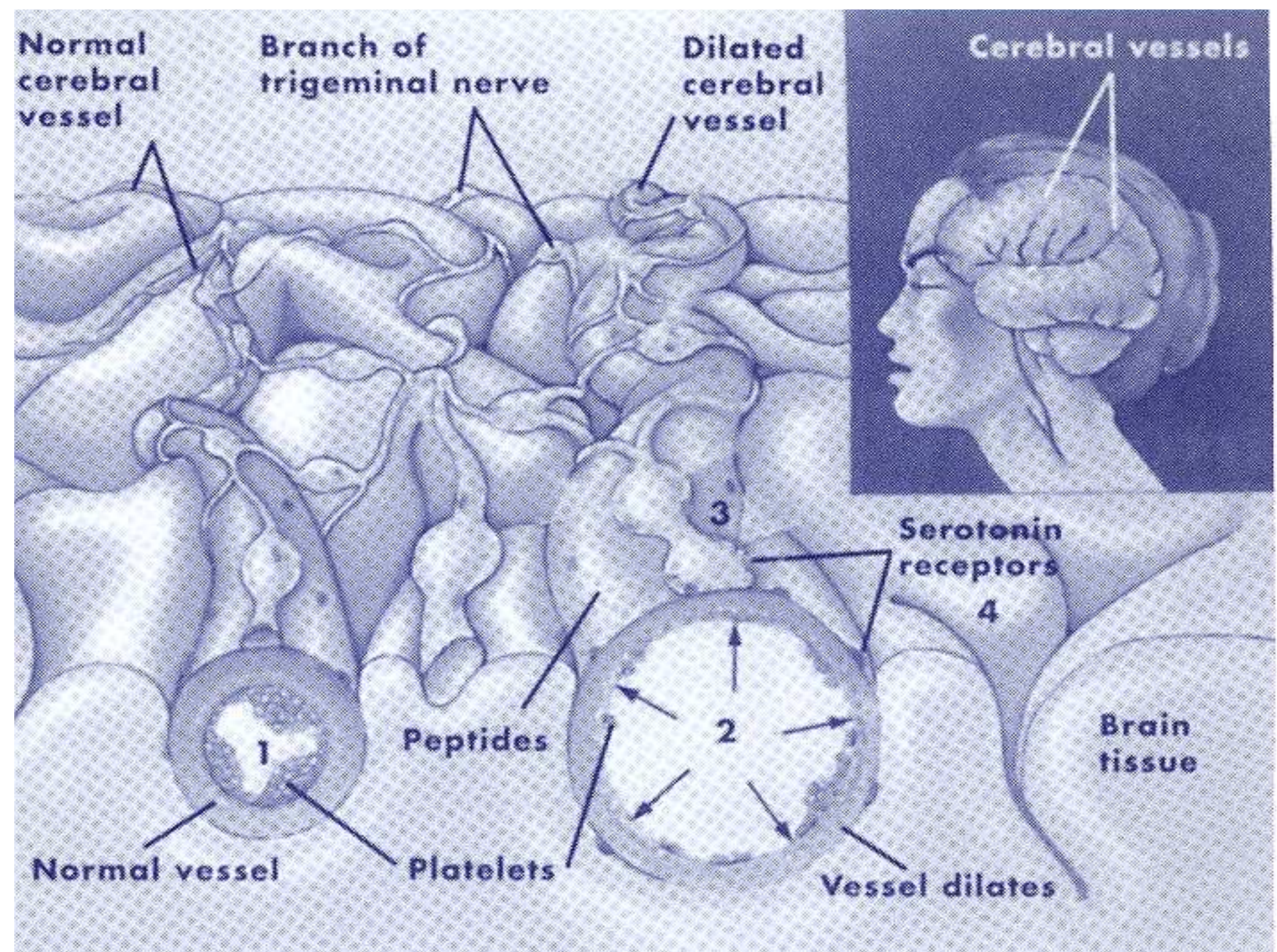
# Recettori della serotonina (5-HT)



**EMICRANIA****CEFALEA A GRAPPOLO****CEFALEA TENSIVA**

	<b>EMICRANIA</b>	<b>CEFALEA A GRAPPOLO</b>	<b>CEFALEA TENSIVA</b>
<b>Anamnesi familiare</b>	Sì	No	Sì
<b>Sesso</b>	Femmine più spesso dei maschi	Maschi più spesso delle femmine	Femmine più spesso dei maschi
<b>Insorgenza</b>	Variabile	Durante il sonno	Sotto stress
<b>Localizzazione</b>	Normalmente monolaterale	Dietro o intorno a un occhio	Bilaterale in bande intorno alla testa
<b>Caratteristica e intensità</b>	Pulsante, vibrante	Lancinante, penetrante, stabile	Sordo, persistente, tensivo
<b>Durata</b>	Da 2 a 72 ore per episodio	Da 15 a 90 minuti per attacco	Da 30 minuti a 7 giorni per episodio
<b>Sintomi associati</b>	Aure visive, sensibilità alla luce e ai suoni, pallore del viso, nausea e vomito	Sudorazione monolaterale o bilaterale, rossore del viso, congestione nasale, lacrimazione, modificazioni pupillari	Leggera intolleranza alla luce e al dolore, anoressia







# Farmaci agonisti dei recettori 5HT1

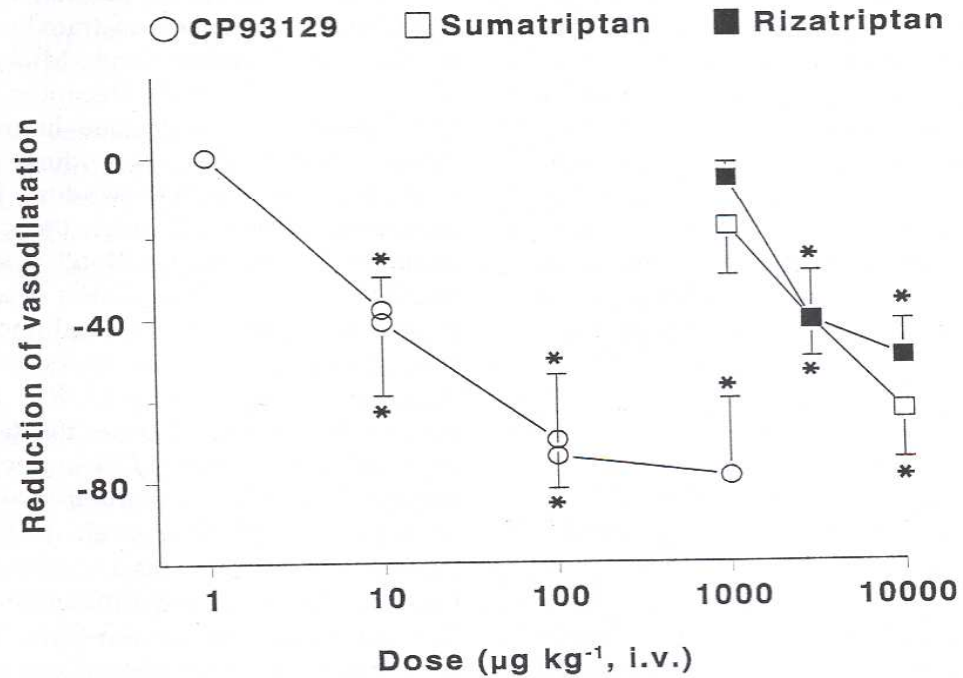
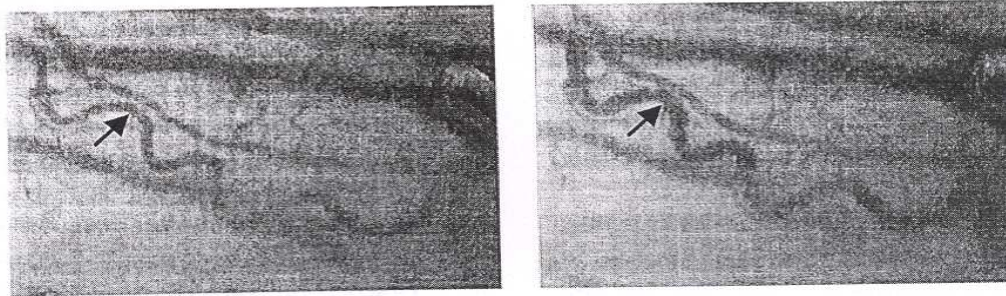


Fig. 5. *Upper panel.* Videomicroscopic image of a branch (30 µm diameter) of the middle meningeal artery (arrow) before (*left panel*) and 30 s after electrical stimulation of perivascular fibres (*right panel*). *Lower panel.* Inhibition of the dural vasodilator response to electrical stimulation of perivascular fibres by CP93129, sumatriptan or rizatriptan. Values are mean ± S.E.M. \**P* < 0.05 vs. control. Taken with permission from Williamson et al. (1997a) and Shephard et al. (1999).

## Coinvolgimento trigemino

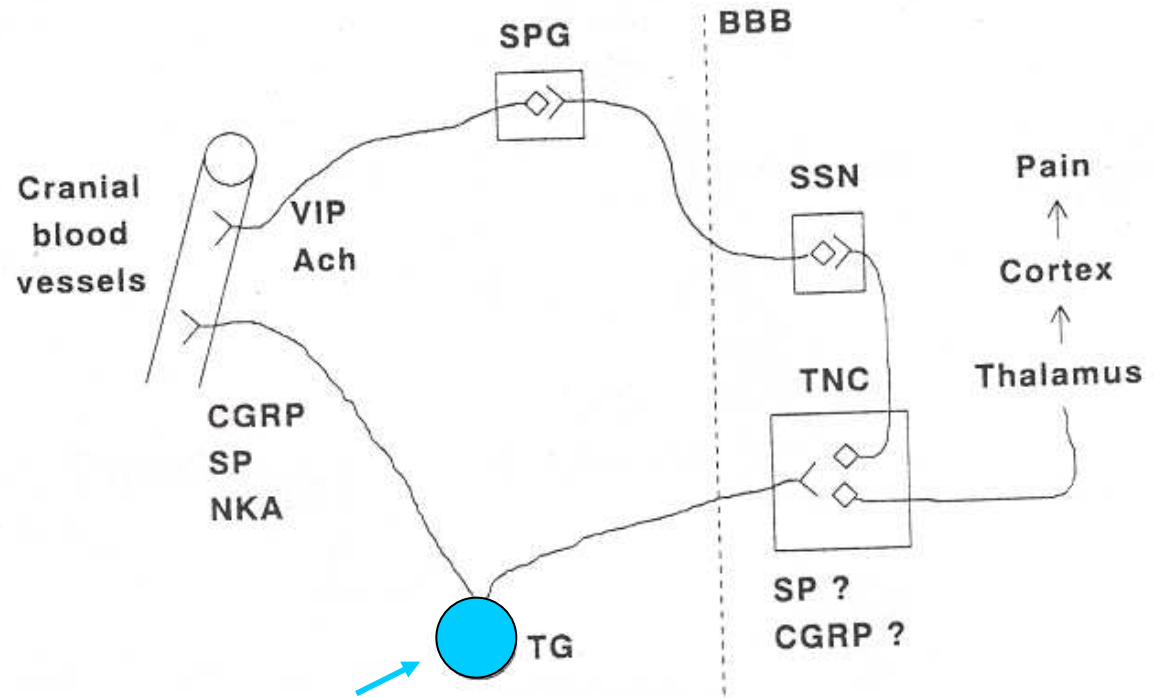


Fig. 4. Schematic representation of the trigeminal innervation of cranial extracerebral vasculature. Cranial blood vessels are innervated by (1) afferent sensory fibres from the first division (ophthalmic) of the trigeminal nerve; and (2) by efferent parasympathetic fibres from the facial nerve. The trigeminal nerve is connected with the facial nerve via a brain stem reflex involving synapses in the trigeminal nucleus caudalis (TNC), superior salivatory nucleus (SSN) and sphenopalatine ganglion (SPG). Redrawn with permission from Goadsby (1997). CGRP, calcitonin gene related peptide; SP, substance P; NKA, neurokinin A; VIP, vasoactive intestinal peptide; Ach, acetylcholine; BBB, blood brain barrier; TG, trigeminal ganglion.



# Farmaci usati per trattare l'attacco acuto

## Farmaci usati nella profilassi

Molte classi di farmaci sono efficaci nel ridurre la frequenza e la gravità degli attacchi di emicrania.

- $\beta$ -bloccanti: *Propranololo* e *Timololo*
- Antidepressivi triciclici: *Amitriptilina*
- Anticonvulsivi: *Divalproato*
- Calcio antagonisti: *Verapamil*

## TRIPTANI

- I triptani pongono termine rapidamente ed efficacemente o riducono notevolmente l'intensità dell'emicrania nell'80% circa dei pazienti.
- I triptani sono agonisti della serotonina e agiscono sui recettori 5-HT<sub>1D/B</sub>

## DIIDRO- ERGOTAMINA

- La *diidroergotamina* è un vasocostrittore.
- È più efficace quando viene somministrata durante la fase prodromica.
- È controindicata in gravidanza e nei pazienti che soffrono di disturbi vascolari periferici o di disturbi coronarici.

## ANALGESICI

- I farmaci antiinfiammatori come l'*acido acetilsalicilico*, il *naproxene* e il *meclofenamato* sono efficaci nell'alleviare gli attacchi di emicrania.
- I casi con dolore severo possono richiedere la somministrazione di oppiacei, come la *codeina solfato* o la *meperidina*.

Tempo

Inizio dell'attacco

## Fase asintomatica

- Nessun sintomo o aspetto patologico è evidente tra gli attacchi.

## Fase prodromica

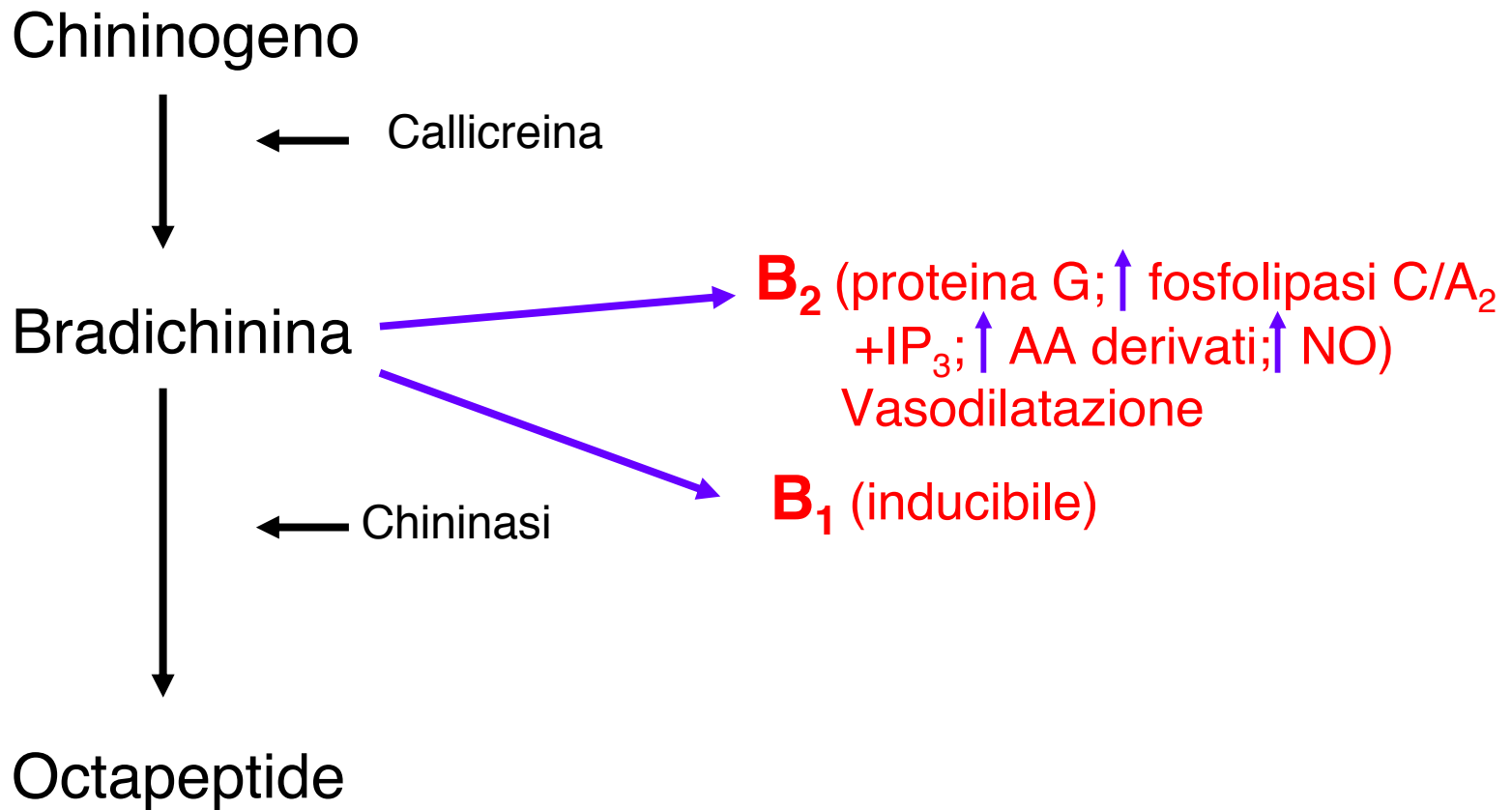
- Disturbi visivi che precedono la cefalea in atto.
- Associata a vasocostrizione delle arterie e a liberazione di serotonina.

## Cefalea in atto

- Dolore, nausea, vomito.
- Associata a vasodilatazione cerebrale e a livelli di serotonina più bassi del normale.

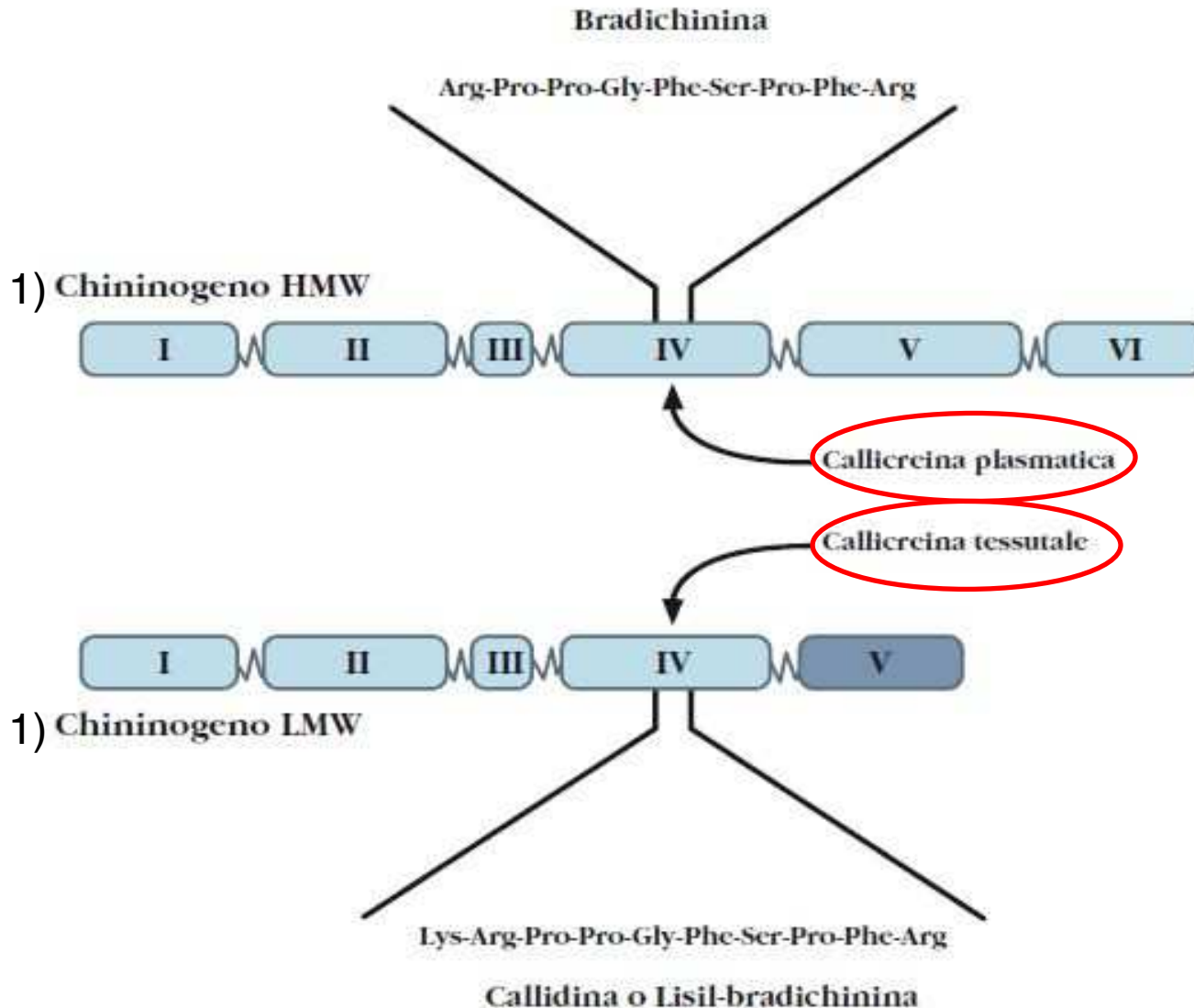


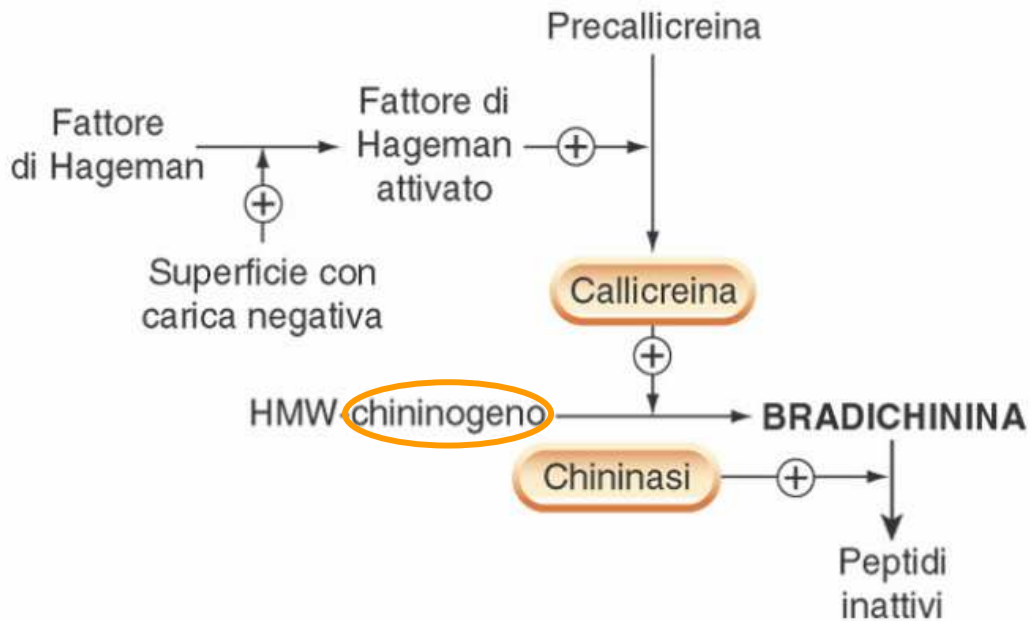
# Sintesi e catabolismo bradichinina





# Formazione di bradichinina e callidina dal chininogeno ad alto peso molecolare (HMW) e dal chininogeno a basso peso molecolare (LMW) ad opera della callicreina plasmatica e tissutale





## SINTESI E DEGRADAZIONE

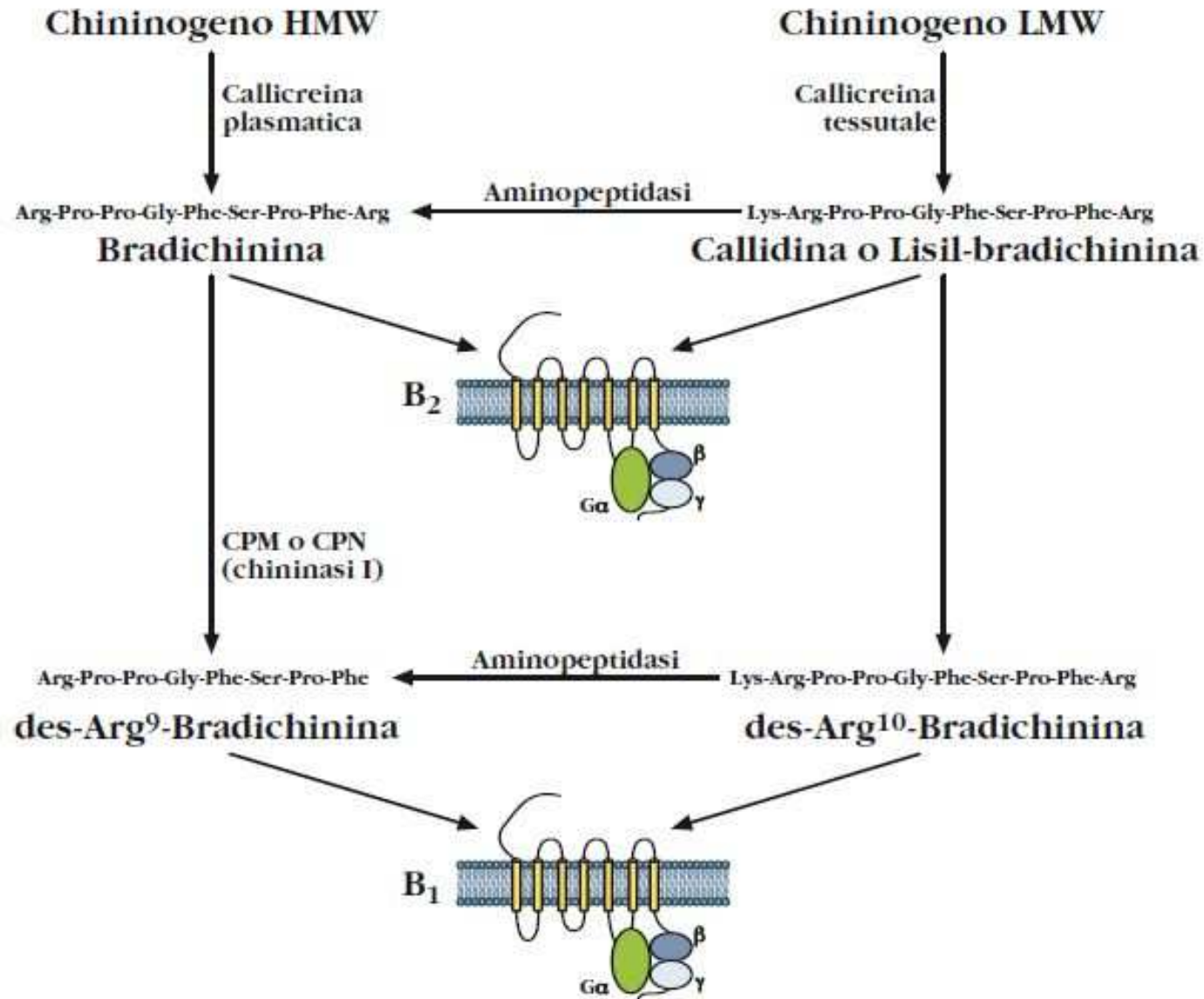
## STRUTTURA E ANTAGONISTI



(Icatibant) Antagonista del recettore B<sub>2</sub>, Hoe 140: D-Arg — Arg — Pro — Hyp — Gly — Thi — Ser — D-Tic — Oic — Arg

Antagonista del recettore B<sub>1</sub>, des-Arg Hoe 140: D-Arg — Arg — Pro — Hyp — Gly — Thi — Ser — D-Tic — Oic

# Recettori per le chinine B1 e B2 ed agonisti specifici







- Bradykinin is a nonapeptide. It is clipped out of kininogen, a plasma  $\alpha$ -globulin, by a proteolytic enzyme, kallikrein.
- It is converted by kininase I to an octapeptide, BK<sub>1-8</sub> (des-Arg-BK), which is inactivated by angiotensin-converting enzyme in the lung.
- Pharmacological actions:
  - vasodilatation (largely endothelial cell-dependent, caused both by generation of nitric oxide and by activation of phospholipase A<sub>2</sub>, thus releasing prostaglandin I<sub>2</sub>)
  - increased vascular permeability
  - stimulation of pain nerve endings
  - stimulation of epithelial ion transport and fluid secretion in airways and gastrointestinal tract
  - contraction of intestinal and uterine smooth muscle.
- There are two main subtypes of BK receptors: B<sub>2</sub>, which is constitutively present, and B<sub>1</sub>, which is induced in inflammation.
- There are selective competitive antagonists for both B<sub>1</sub>-receptors (des-Arg Hoe 140; pA<sub>2</sub>:8) and B<sub>2</sub>-receptors (icatibant, pA<sub>2</sub>:9).

# Bradichinina

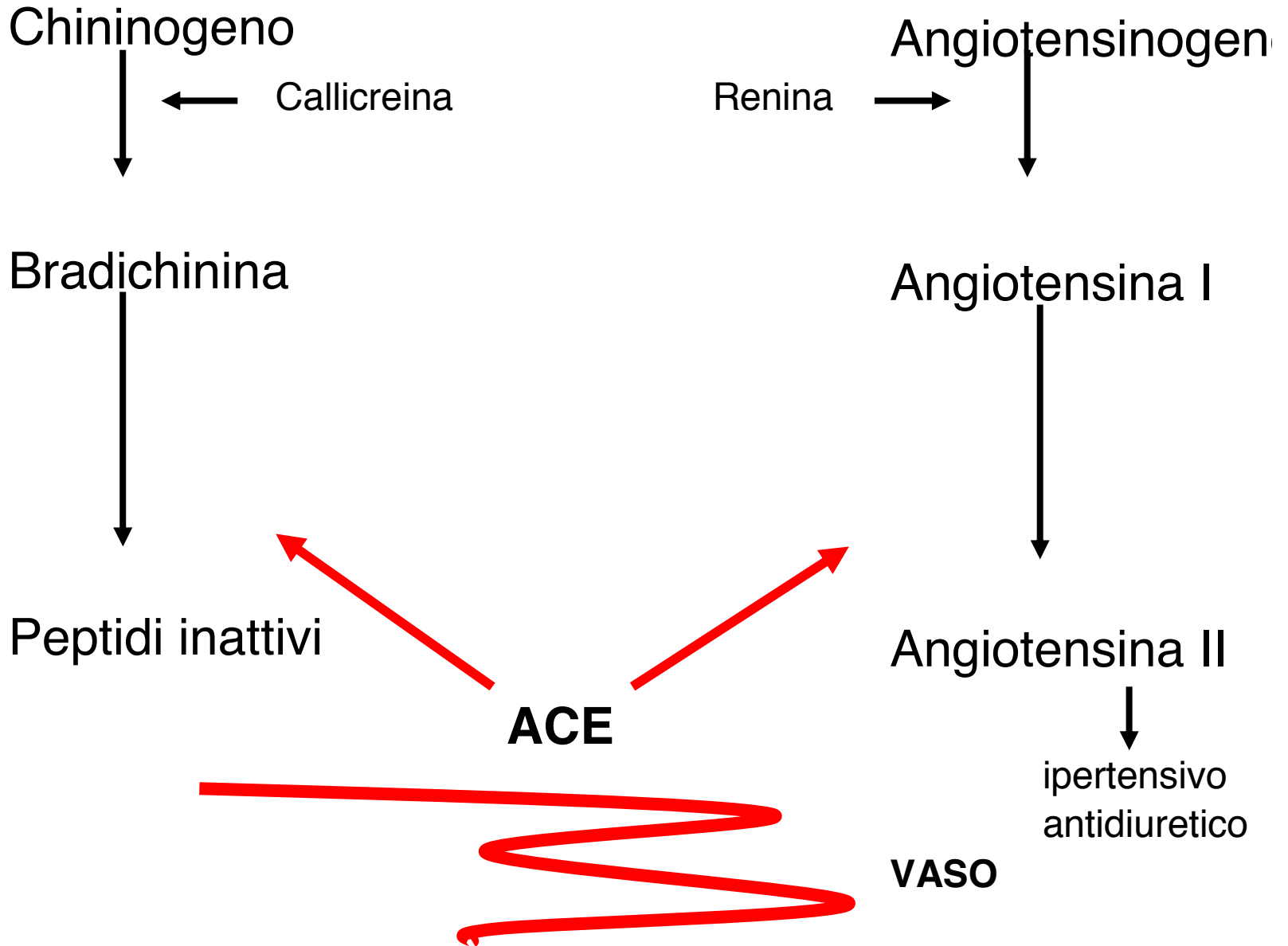
Ipotensione, ACE inib.

Aumenta diuresi

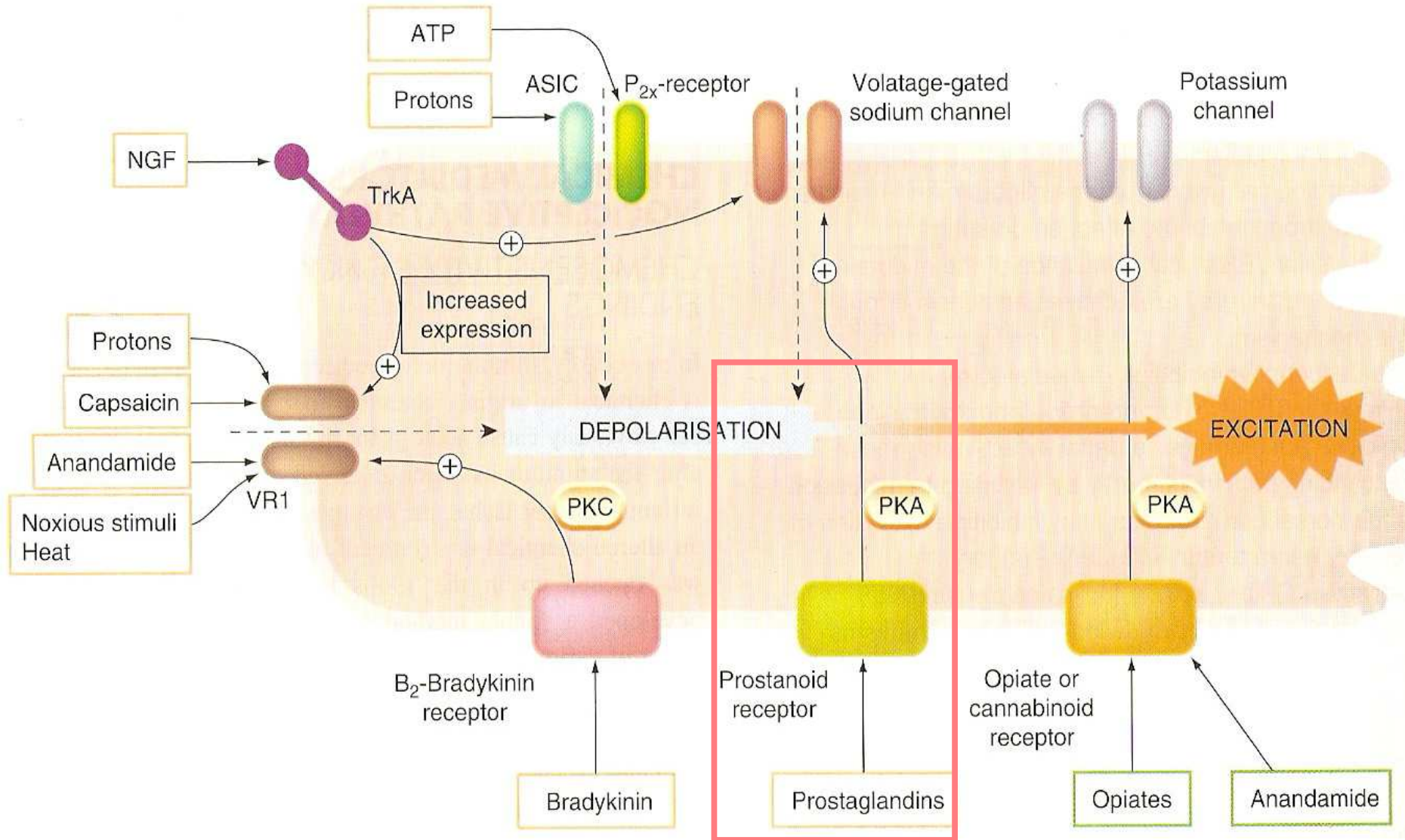
Ostruzione vie aeree



# Sintesi angiotensina e catabolismo bradichinina

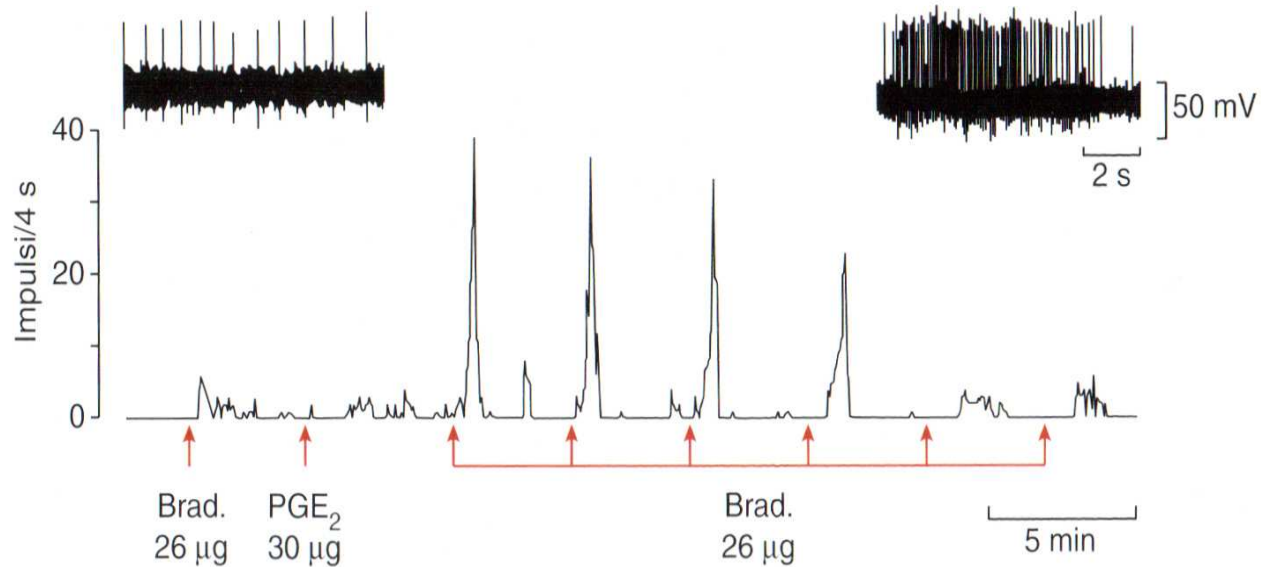


# Prostaglandine non causano dolore, aumentano effetto dolorifico di bradichinina



VR1 = canale sensibile alla capsacina  
ASIC: acid-sensing ion channel

## Risposta neurone a bradichinina e prostaglandine



**Figura 41.7** Risposta di un neurone nocicettivo afferente alla bradichinina (Brad) e alla prostaglandina. Le registrazioni sono state effettuate da una fibra afferente nocicettiva innervante un muscolo e i farmaci sono stati iniettati nell'arteria che irrorava quest'area. Registrazioni superiori: le registrazioni di una singola fibra mostrano la scarica provocata dalla bradichinina da sola (a sinistra) e dalla bradichinina dopo iniezione di prostaglandina (a destra). Traccia inferiore: registrazione della frequenza di scarica che mostra l'aumento duraturo della risposta alla bradichinina dopo un'iniezione di prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>). La prostaglandina da sola non evoca una scarica (Da: Mense S, 1981, Brain Res 225: 95.)