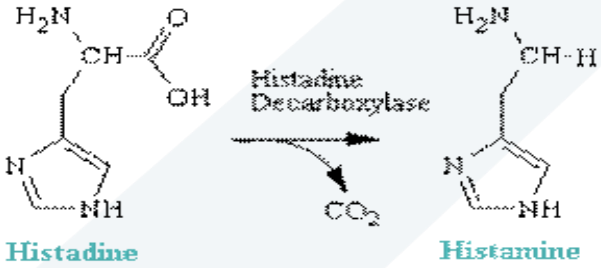
جَـامعة
المَـنارة
MANARA UNIVERSITY

Antihistamine H1

(مضادات الهيستامين H_1)

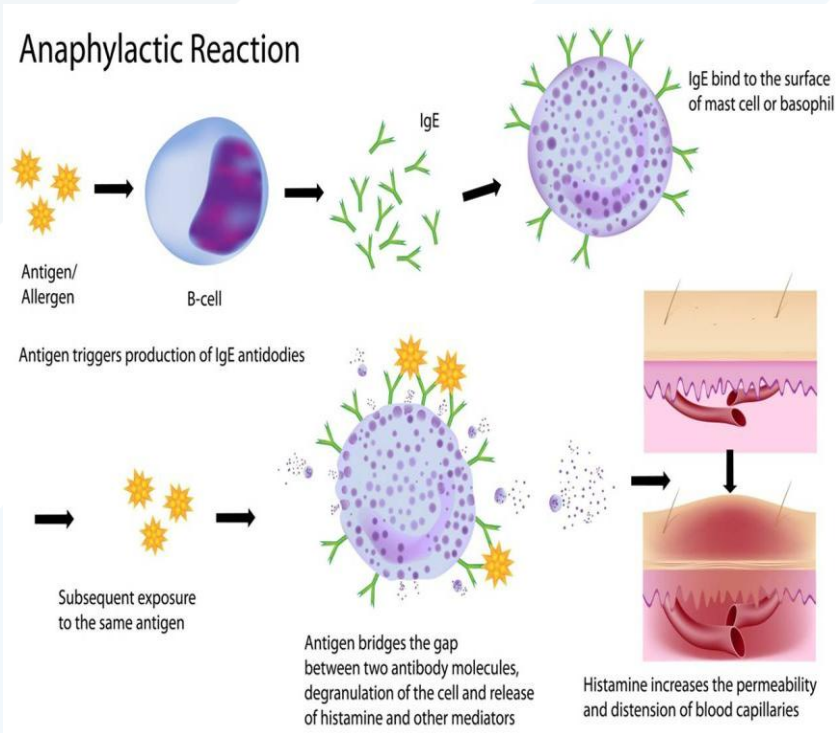
مقدمة عامة



الهيستامين هو عبارة عن وسيط كيميائي فارماكولوجي هام, فهو يتواسط العديد من ردود الفعل الخلوية بما فيها التفاعلات الالتهابية و التحسسية، وإفراز الحمض المعدي ويحتمل أنه يتواسط النقل العصبي في الدماغ.

يظهر الهيستامين عملياً في كل الأنسجة ولكنه يتوزع بشكل غير منتظم، ويوجد بكميات كبيرة في الرئة والجلد والسبيل المعدي المعوي كما يوجد بتركيز عال في الخلايا البدينة والأسسات.

يتم اصطناعه الهيستامين حيوياً اعتباراً من الحمض الأميني هيستيدين بواسطة انزيم **L–Histidine decarboxylase**



يتحرر من الخلايا البدينة نتيجة لتفاعل المستضدات مع الأضداد و من ثم يقوم بدوره عن طريق تأثيره على تحت الأنواع الأربعة من مستقبلاته. يتظاهر دور الهيستامين بشكل أساسي في الأعراض المرضية التالية:

- *الجهاز التنفسي* : الزكام, الربو, ضيق النفس (الصدمة التأقية)
- *الجلد* : الشري و الطفح الجلدي.
- *الجهاز الهضمي* : اضطرابات هضمية (قرحة و تحسس غذائي)

تتمتع جزيئة الهيستامين بقدرتها على الارتباط مع العديد من المستقبلات الخاصة في الجسم, حيث يمكن تقسيم

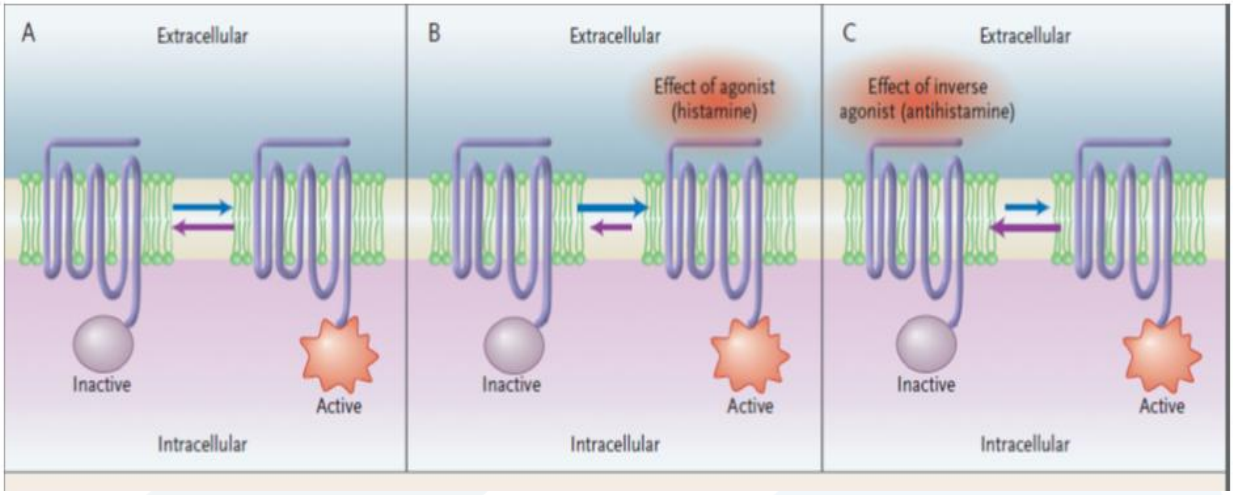
تلك المستقبلات الى مسقبلات H_1, H_2, H_3 و H_4. يتناول موضوع المحاضرة الأدوية المضادة لمستقبلات H1 و التي تستخدم لعدة أهداف, تشكل إزالة أعراض التحسس الجلدي (الدوائي و المناعي), التهاب الأنف و الملتحمة التحسسي من بين الاستطبابات الرئيسية لهذه الأدوية. كما يمكن لبعض هذه الأدوية و بشكل خاص أدوية الجيل الأول أن تستخدم لعلاج بعض الأعراض (علاج دوار السفر, كمركن, مهدئ, مضاد ذهان ..). و ذلك بالاستفادة من تاثيراتها على الجملة العصبية المركزية و /أو بتأثيرها على العديد من المستقبلات الآخرى.

يمكن تلخيص أنواع و استخدامات مضادات مستقبلات الهيستامين حسب المستقبل الموجود و ذلك كما في الجدول التالي :

Receptor	Expression	Anti- H agents	Clinical use /potential
H_1- R	CNS neurons, smooth muscle cells, CVS, neutrophils…	First generation Second generation	Allergic rhinits, allergic conjunctivits, urticaria & CNS diseases
H_2- R	Gastric parietal cell, smooth muscle, CNS, CVS, neutrophils….	Cimetidine, ranitidine, …..	Peptic ulcer disease & gastroesophageal reflux disease
H_3- R	CNS & peripheral neurons, CVS, lungs,..	No agents for use to date	Potentially in allergic rhinitis, neurologic disorders (Alzheimer disease…)
H_4- R	Neutrophils, Langerhans cells, bone marrow….	No agents for use to date	Potentially in allergic rhinitis, eczema asthma, chronic inflammatory & autoimmune disorders

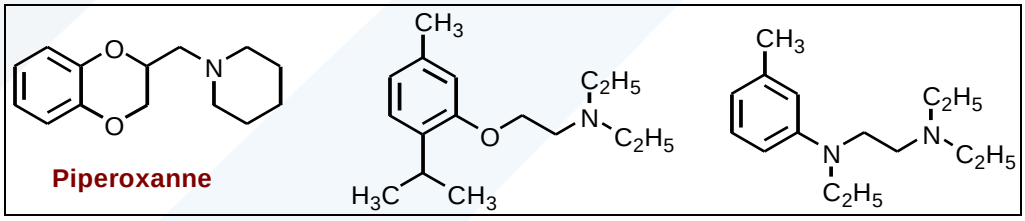
Antihistamine H1

مضادات الهيستامين (Antihistamines) هي عبارة عن شادات عكسية (Inverse agonist) لمستقبلات الهيستامين و ليس مثبطات أو حاصرات للمستقبلات (Antagonist). تلك التسمية ناجمة عن ارتباطها مع الشكل الغير الفعال للأنزيم مما يؤدي الى ثباته بهذا الشكل الفراغي و منع تحوله للشكل الفعال الضروري لفعل الهيستامين الحيوي (الشكل 2).

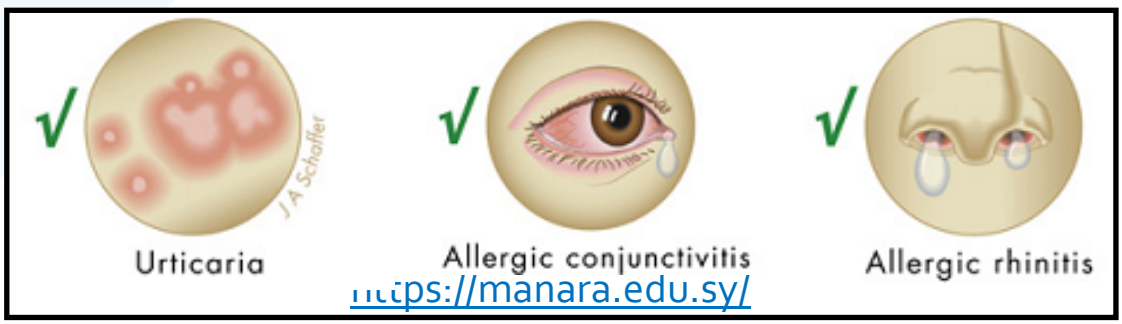


الشكل 2 : شكل يوضح طريقة ارتباط مضادات الهيستامين H1 مع الشكل الغير الفعال للمستقبل (H1-R).

تستخدم هذه الأدوية بشكل أساسي لمعاكسة تأثير الهيستامين المحرر و الذي ينجم عن العديد من الارتكاسات الالتهابية. لاحظ **bovet** فعالية مركب البيبيروكسان في حماية حيوان التجربة من أعراض التشنج القصبي الناجم عن الهيستامين. انطلاقا من هذا المركب تم التوصل الى كلا المركبين التاليين : تيموكسي ايتيل دي ايتيل أمين و أخر تم استبدال الاوكسجين فيه بذرة آزوت.



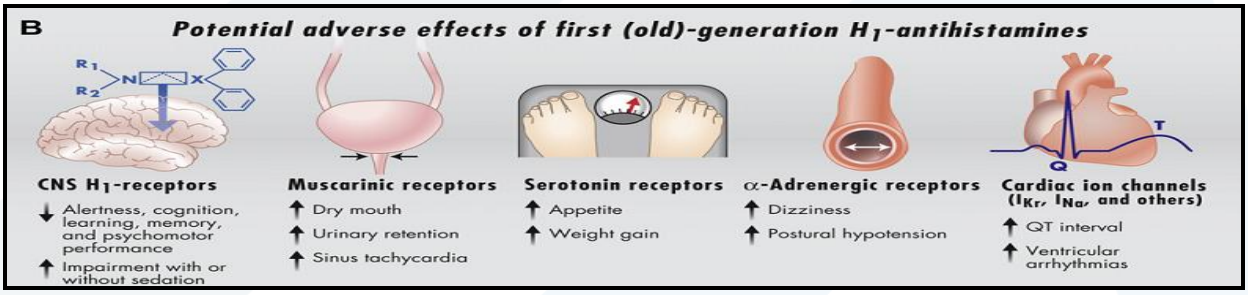
لم يستخدم هذين المركبين بسبب قرب الهامش العلاجي من السمي و لكن تم اعتبارهما كهيكل (***Ethylenediamines*** ,***Ethanolamines***) لتطوير بنى مركبات اخرى. عرف للآن أكثر من 45 مركب مضاد لمستقبلات الهيسامين H_1– R, تستعمل هذه الادوية لعلاج التهاب الانف و الملتحمة التحسسي بالإضافة الى أشكال الارتكاس الالتهابي التحسسي و المناعي (الصدمة التأقية و الوذمة الوعائية), الشكل 3. بالإضافة الى تلك الاستعمالات, تستخدم إيضاً و بشكل رئيسي المركبات غير الانتقائية لتأثيراتها على الجهاز العصبي المركزي.



يمكن تصنيف هذه المضادات بحسب انتقائيتها لمستقبلات الهيستامين الى جيلين أساسين ؛ **First generation & Second generation**.

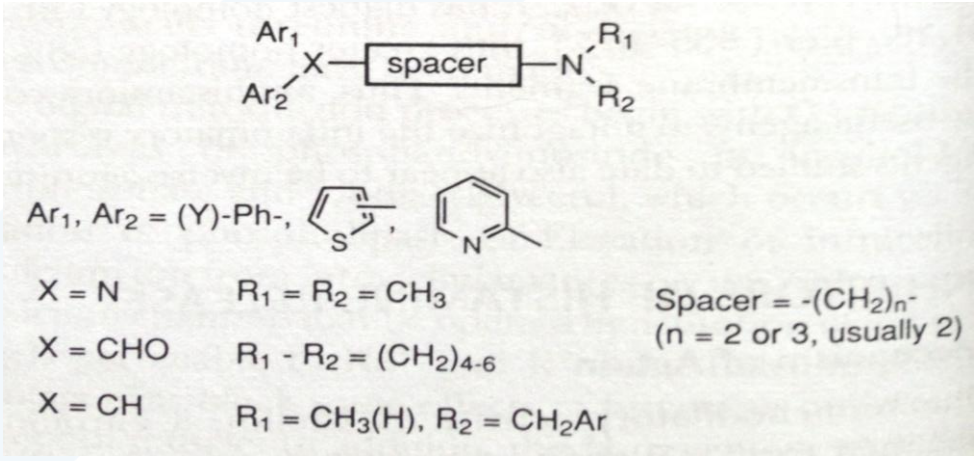
❖ *First (old)-generation H1-antihistamines:*

تؤثر هذه العوامل على العديد من الأنظمة في الجسم و ذلك لضعف انتقائيتها على المستقبلات (تأثيرات مضادة للموسكارين, مضادة للسيروتونين و مثبطة للجهاز العصبي الودي....). تستطب مضادات الهيستامين الجيل الأول في العديد من الحالات سواء أكانت تلك المستخدمة لتخفيف التفاعل الالتهابي و المناعي أو تلك الناجمة عن تأثيراته على الجهاز العصبي المركزي و (مهدء, مركن, دوار السفر, موسع للأوعية و فاتح شهية....), الشكل 4.



♣ الصيغة العامة لمضادات الهيستامين H1 الجيل الأول :

يمكن تلخيص الصيغة العامة لهذه المضادات بالصيغة التالية :



تحتوي هذه المركبات على :

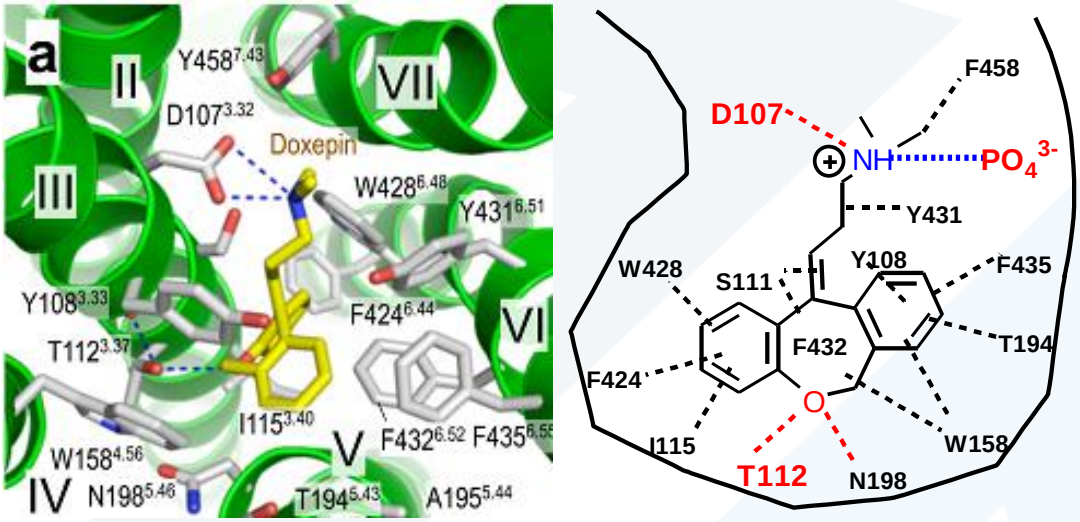
- نظام عطري (حلقتين أو ثلاثة) متصلتان بذرة كربون أو آزوت, بشرط أن لا تكون الحلقات متوضعة في نفس المستوي.

- تحويل النظام العطري من ثنائي الحلقات الى نظام ثلاثي الحلقات يجعل هذه المجموعات تتوضع في عدة مستويات هندسية (ليست بنية مسطحة) و هذا بدوره ينعكس إيجاباً على الفعالية.
- مجموعة أمين ثلاثي تحمل مجموعة ألكيلية صغيرة الحجم, يشكل يكون **pKa** المجموعة يتراوح ما بين **8,5 – 10** و بحيث يكون أغلب المجموعة الوظيفية مشحونة إيجاباً ضمن الجسم, يمكن لذرة الآزوت أن تشكل جزء من نظام حلقي غير متجانس (**piperazine**, **pyrrolidine**.....).
- تتصل الحلقات العطرية عادة إما بذرة آزوت أو كربون, وجود ذرة كربون يحتم وجود مركز غير متناظر و بالتالي أشكال فراغية متختلفة و ذات فعالية و طريقة توضع مختلفة. يكون الشكل الفراغي **S–Configuration** عادة هو الأحسن للفعالية.
- يتألف الذراع الواصل (**Spacer**) عادة من **2** الى **3** ذرات كربون (الأكثر شيوعاً هو ذرتين), و هو ذراع يسمح بالوصل بين مجموعة أمين و المركز **X**. يمكن للذراع الواصل أن يكون خطي أو حلقة غير متجانسة, مشبع أو حتى غير مشبع (حاوي على روابط مضاعفة). عادة ما يترافق وجود ذراع وصل خطي بفعالية أفضل من الشكل المتشعب.

♣ *طريقة ارتباط مضادات الهيستامين H1:*

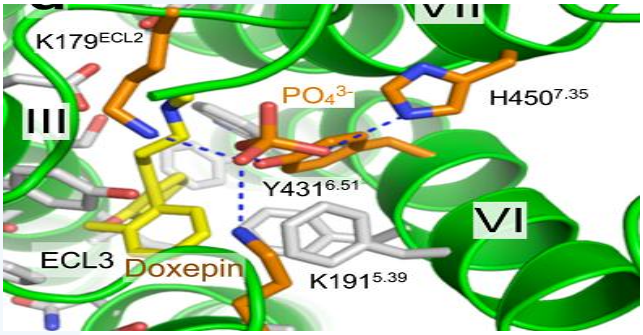
كما ذكرنا مسبقاً أن هذه المركبات عبارة عن **Inverse Agonist** أي أنها ترتبط مع الشكل الغير الفعال للمستقبل. يشبه مستقبل الهيستامين **H1** بعض مستقبلات الأمين (مستقبلات المركبات الأمينية) إي مثل مستقبلات **1α**, **2α** في الجهاز العصبي الودي, مستقبلات الدوبامين و السيروتونين. نشر مؤخراً الشكل البلوري لمستقبل الهيستامين **H1** على شكل معقد مع أحد مضادات الهيستامين الجيل الاول (**Doxepin**). يعد الحمض الاميني **D107** من الحموض الأمينية ضمن المستقبل الهامة للارتباط في المستقبلات الامينية بشكل عام, فهو يشكل روابط شاردية مع مجموعة الأمين للمركب الدوائي (الامونيوم الرباعية). يعد هذا الارتباط مهم للفعل المضاد و الفعل الشاد (**Agonist & anatgonist**) أي لا يعد مميز للمركبات المضادة فقط.

يبدي الشكل البلوري أن النظام ثلاثي الحلقات للمركب يدخل (بشكل مشابه للمستقبلات الأمينية) ضمن موقع غني بالحموض الأمينية العطرية (فينيل ألانين, تربتوفان, تريونين) و الحموض الأمينية الهيدروفوبية (لوسين). تشكل ذرة الأوكسجين رابطة هيدروجينية مع الحمض الأميني تريونين **T112**. يمكن القول أن تشابه الموقع الفعال لمستقبل الهيستامين **H1** مع المستقبلات الأمينية كان السبب في عدم انتقائية مضادات الهيستامين الجيل الأول و بالتالي التأثيرات الجانبية العديدة (العصبية, القلبية....), الشكل **5**.



الشكل 5

الشيء الذي يميز ارتباط **Doxepin** يتمثل بوجود شاردة الفوسفات في أعلى الجيب الفعال, تلك الفوسفات التي تشكل ارتباطات مع العديد من الحموض الأمينية ضمن مستقبل **H1** (الليزين K^{191},K^{179}, Y^{431} و الهيستيدين H^{450}). تعد تلك الارتباطات مميزة لهذا المستقبل بحيث تجعله يأخذ شكل فراغي محدد كما يسمح بتشكيل ارتباطات ما بين مجموعة الفوسفات و بين مجموعة الأمونيوم الرباعية للمركب المضاد **Doxepin**.

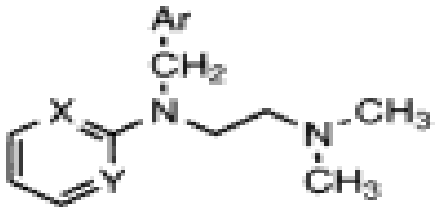


الشكل 6

تقسم مضادات الهيستامين من الجيل الأول الى الزمر الكيميائية الخمسة التالية :

1) Ethylenediamines Agents :

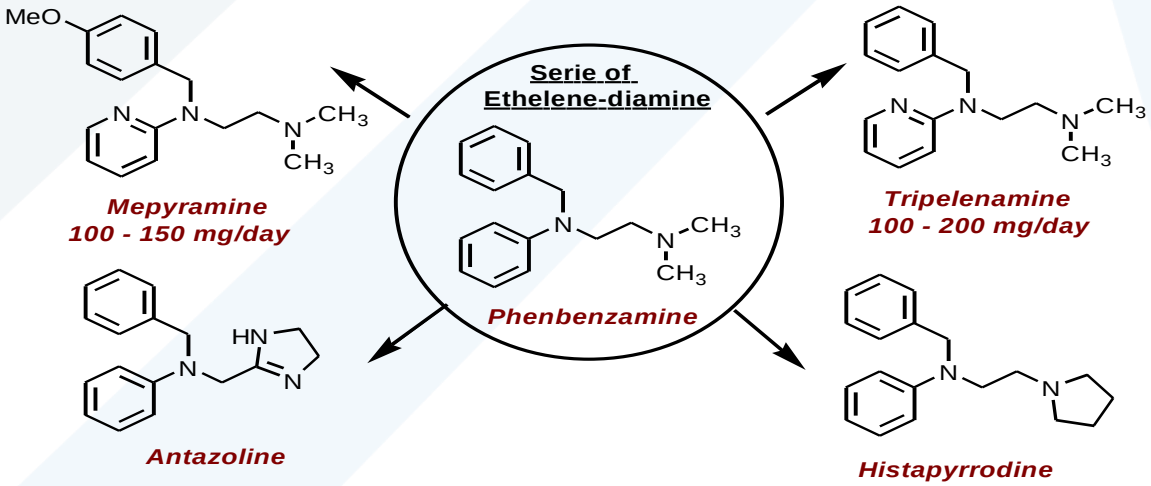
تمتلك هذه المجموعة الصيغة العامة التالية:



تحوي جميع هذه المركبات على مجموعة ايتيلين ثنائي الامين المتبادل وهو يحتوي في أحد اطرافه على نظام عطري و في الطرف الثاني جذر ألكيلي كاره للماء.

تمتاز هذه المجموعة بتأثيراتها الجانبية على الجهاز العصبي المركزي (مركن و مضاد اكتئاب) و تأثيرات هضمية مزعجة.

تعد هذه المجموعة الأولى المستخدمة سريرياً (1942),هي تحتوي على العديد من المركبات نذكر منها **Phenbenzamine** (أول دواء), **Mepyramine**, **Antazoline**, **Histapyrrodine** و **Tripelenamine**. هناك العديد من المركبات الأخرى التي تتشابه معهم في البنية مع تعديلات بسيطة على بنية إحدى الحلقات العطرية المرافقة.



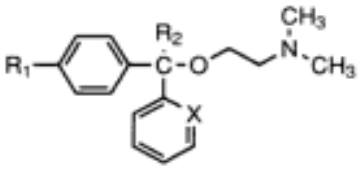
يعد **Phenbenzamine** (**Antergan**) المركب الأول من هذه المجموعة و الذي كان يستخدم في معالجة التهاب الأنف التحسسي و التحسس الربوي و الشري. لم يعد يستعمل حالياً بسبب تأثيراته الجانبية المزعجة مثل الحرقة, القيء و الدوار, لذلك بحث العلماء لتطوير الدواء و ذلك كما يلي :

أولاً : استبدال إحدى الحلقات العطرية بحلقات أيزوستير مثل البيريدن, البيريميدين و التيوفيلين, و منه تم اكتشاف كل من **Tripelenamine** و **Mepyramine**. تستعمل هذه المركبات الدوائية في مواضع استعمال مضادات الهيستامين التقليدية بجرعات فموية من **100–200** مغ و **100–150** مغ على الترتيب.

ثانياً : بإدخال ذرة الآزوت الطرفية ضمن نظام حلقي غير متجانس مثل **Antazoline** و **Histapyrrodine**. يستخدم **Antazoline** كمضاد هيستامين جيل أول و مضاد كوليني كما يستخدم كقطرة انفية/عينية لمعالجة الاحتقان.

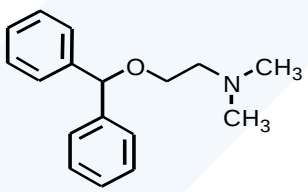
Ethanolamines (2

وتمتلك الصيغة العامة التالية

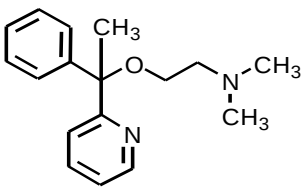


Drugs	Trade Name	R_1	R_2	X
Diphenhydramine Dimenhydrinate	Benadryl Dramamine	H	H	CH
Bromodiphenhydramine		Br	H	CH
Chlorodiphenhydramine		Cl	H	CH
Carbinoxamine	Colistin	Cl	H	N
Doxylamine	Decapryn Unisom	H	CH_3	N

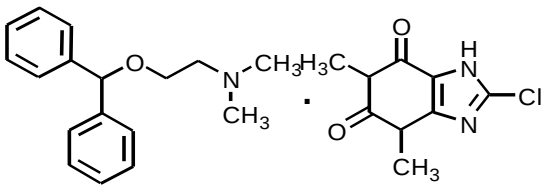
حيث تم استبدال ذرة الآزوت المجاورة للحلقة العطرية بذرة أوكسيجين. تمتاز هذه المجموعة بتأثيراتها الجانبية المضادة للكولين و المضادة للاقياء. يعد الـ **Diphenhydramine** الدواء النموذجي منها, من الأدوية الاخرى التابعة لهذه الزمرة نذكر مركب الـ **Dimenhydrinate** الذي يتألف من مركب **Diphenhydramine** على شكل ملح مع كلور التيوفيلين. تم تطوير فكرة هذا المركب من خلال مشاركة **Diphenhydramine** ذو التأثير المهدء و المركن مع التيوفيلين المنشط للجملة العصبية, لكن كانت الحصيلة النهائية للتأثير هي لصالح التأثير المركن, يستخدم هذا الدواء بشكل أساسي لمعالجة دوار السفر و ذلك قبل 30 د من السفر. يساعد إدخال ذرة كلور في مركب التيوفيلين في تأمين شكل قابل للتشرد (الجزءالايوني).



Diphenhydramine
100 - 300 mg/day

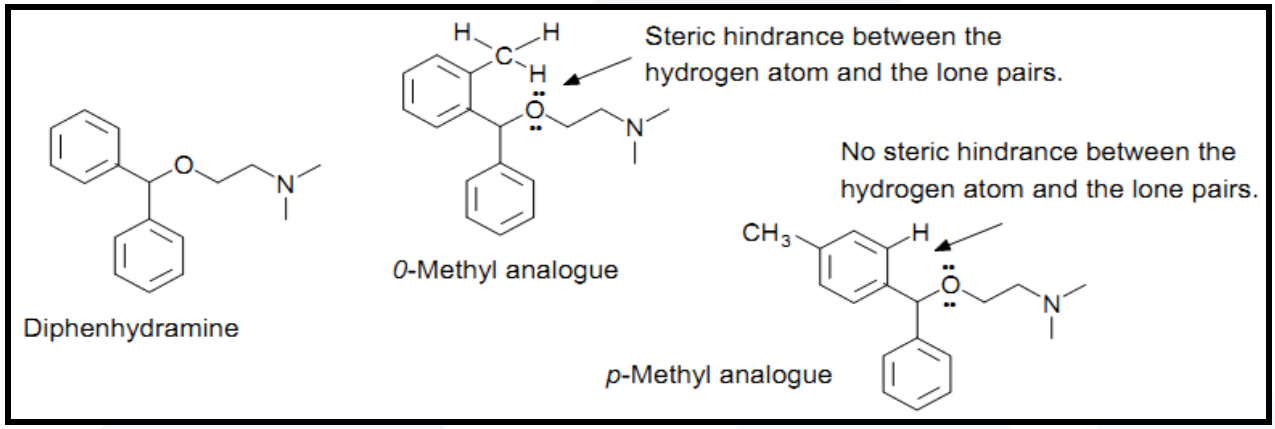


Doxylamine
25 - 150 mg/day



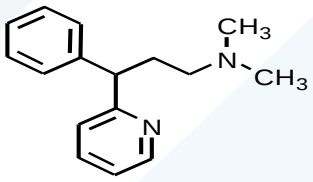
Dimenhydrinate
50 - 100 mg/4h

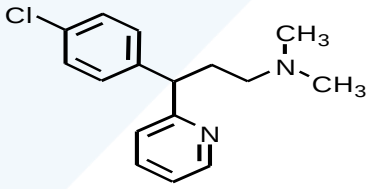
مما يجدر الاشارة له أن ادخال متبادلات في الموقع أورتو يبطل المركب الفعالية المضادة للهيستامين على عكس الموقع بارا الذي يحسن من هذه الفعالية, وذلك نتيجة التداخل ما بين المجموعة المتبادلة و الزوج الالكتروني على ذرة الأوكسيجين.

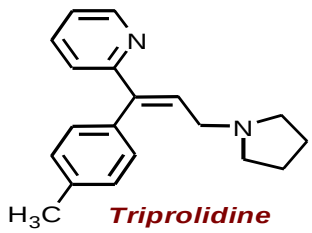


3) Alkylamines or Propylamines

تحتوي هذه المركبات على جذر بروبيل مرتبط من جهة مع الوظيفة الامينية القلوية و من جهة أخرى مع حلقتين عطريتين مختلفتين. يعد الـ **Pheniramine**, **chlorpheniramine**, **Dexchlorpheniramine** و **Triprolidine** (ضمن دواء الأكتفيد) من أشهر أدوية هذه المجموعة. تبدي أدوية هذه المجموعة تأثير مركن, مضادة للاقياء أخف نسبياً من سابقتيها. كما أنها تتميز بمدة تأثير اطول (عمر نصفي أطول).



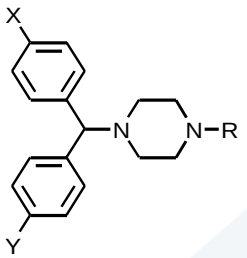




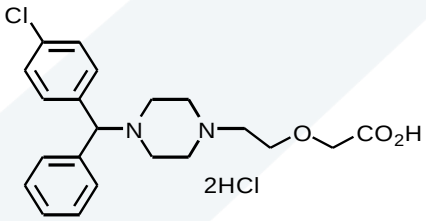
يعد **chlorpheniramine** أشد فعالية بـ **10** مرات من الـ**Pheniramine** و ذلك بسبب إضافة ذرة الكلور دون ترافق ذلك مع تبدل في مستوى السمية, وبشكل خاص المضاوغ الفراغي الميمن أي **Dexchlorpheniramine**. بالنسبة لمركب **Triprolidine**, يتمتع الشكل الفراغي **Trans** (ذلك ما بين حلقة البيريدين و حلقة البيروليدون) بفعالية أفضل بالمقارنة مع الشكل الفراغي **Cis**, حيث يساعد هذا التوضع الفراغي في إبقاء مسافة محددة (**5 – 6 Å**) ما بين الآزوت و ذرة الكربون الحاملة للحلقات العطرية. يستعمل **Triprolidine**عادة بالمشاركة مع مضادات الاحتقان بجرعة **5 – 10** مغ يومياً.

4) Cyclizines أو Piperazines

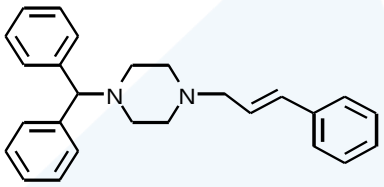
تحوي هذه المجموعة من ناحية على حلقتين عطريتين متصلتين بنفس ذرة الكربون و من ناحية أخرى على حلقة بيبيرازين قلوية. يعد كل من السيتريزين و السينارزين من أشهر مركبات هذه المجموعة و التي تستخدم لتأثيراتها المضادة للهيستامين و تأثيراتها المضادة للغثيان و الأقياء (مضادة للموسكارين). ما يميز هذه المجموعة عن غيرها هو تأخر في بدء تاثيرها بعد الاعطاء بالإضافة الى طول في مدة التأثير.



X = H, Cl, F Y = H, F
R = CH3, Alkyl, Alkylaryl



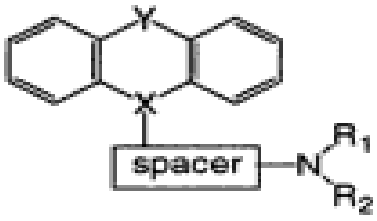
Cetrizine
10 mg /day



Cinnarizine
75 mg /day

يستخدم السيتريزين بجرعة 10 مغ /يوم و هو يمكن عده كما سنرى لاحقاً (الشكل الفراغي **R**) من مضادات الهيستامين الجيل الثاني. من ناحية أخرى يستخدم السينارزين بجرعة 25 – 75 مغ/يومياً بشكل رئيسي لمعالجة الغثيان, الأقياء و دوار السفر و الدوخة.

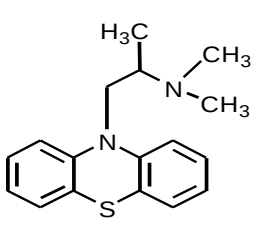
Tricyclics (5



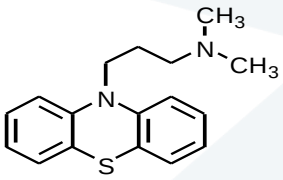
X = C, CH, N, etc.
Y = CH_2, S, O, NH, CH_2O, CH_2CH_2, CH=CH, etc.
spacer = two or three carbons
R_1, R_2 = Me, or five membered ring

تمتلك هذه المجموعة الصيغة العامة التالية:

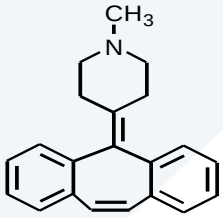
تتشابه هذه الأدوية مع مضادات الذهان و مضادات الاكتئاب ثلاثية و رباعية الحلقات و هذا ما يفسر التأثيرات المضادة للهيستامين لتلك الادوية بالإضافة الى التحمل القليل لها كأدوية مضادة للهيستامين **H1**. يعد وجود جسر كربوني مؤلف من 3 ذرات كربون ما بين الآزوت و النظام الحلقي جيد للفعالية.



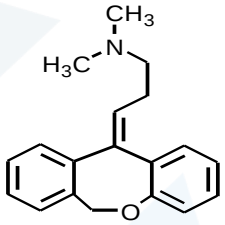
Promethazine
50 - 150 mg/day



Alimemazine
10 - 30 mg/day



Cyprohepatidine
3 - 5 mg/day



Doxepin

يتمتع البروميتازين بتأثير إضافي مضاد للقيء, مضاد للفعل الكوليني و هو يبدي العديد من التأثيرات الجانبية ناجمة عن تأثيره المشابه لمضادات الذهان. بينما يتمتع السيبروهيبتادين بتأثير مضاد للسيروتونين و ذلك بالإضافة الى فعالة المضاد للهيستامين, يؤدي استعماله الى تركين المريض (قد يستمر لعدة أيام بعد انتهاء العلاج. يؤدي استبدال حلقة الفينيل بحلقة بيريدين (مركب **Anatzidine**) بإطالة العمر النصفي للدواء مع زيادة الفعالية المضادة للهيستامين. يحتوي مركب الـ **Doxepin** على ذرة أوكسيجين إضافية تساهم في زيادة الألفة و منه زيادة الفعالية المضادة للهيستامين. يجدر الإشارة الى أنه تم تطوير أدوية الجيل الثاني من مضادات الهيستامين **H1** (**Loratadine**) انطلاقاً من هذه المجموعة من المركبات.

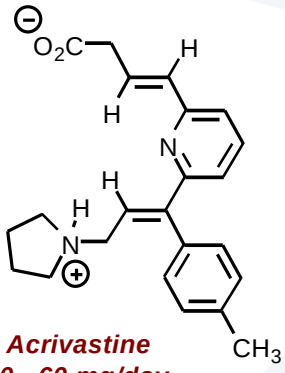
❖ *Second (new)-generation H1-antihistamines*

تعد مضادات الهيستامين الجيل الأول غير انتقائية و هي تعبر الحاجز الدموي الدماغي مسببة تأثيرات جانبية على العديد من المستقبلات الأمينية الاخرى في الجهاز العصبي المركزي, هذا ما يفسر التأثيرات العصبية المركنة و المضادة للذهان لبعض مضادات الهيستامين الجيل الاول. اعتمادا على بنية مضادات الجيل الاول, تم تطوير جيل جديد من مضادات الهيستامين و ذلك بالتركيز على الفكرتين التاليتين :

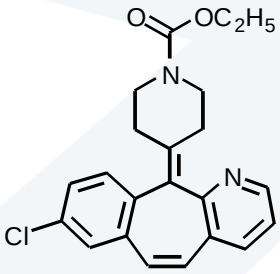
I. جعل المركب ثنائي الشحنة (zwitterionic) في **pH** الدم, أي أن يكون قطبي و مشحون بالتالي غير قادر على عبور الحاجز الدموي الدماغي.

II. إضافة مجموعة وظيفية قادرة على الارتباط مع الحموض الامينية الخاصة بالمستقبل **H1**, أي مثل الليزين K^{191},K^{179} و **H450** لتكون انتقائية على المستقبل بحد ذاته.

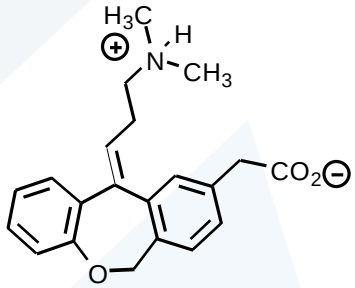
بشكل عام زيادة قطبية المركب و حجم المجموعات الالكيلية المرتبطة بالآزوت يحسن من الانتقائية تجاه مستقبلات الهيستامين بالمقارنة مع المستقبلات الادرينالية و الكولينية. بالمقابل تبدي بعض مركبات هذا الجيل تأثير قلبية خطيرة (اضطراب نظم) و هذا ما سبب سحب اثنين من المركبات (الثيرفينادين و الأستيميزول) من السوق و اللذان كانا من بين مضادات الهيستامين الجيل الثاني. من بين الأدوية المستخدمة من هذه المجموعة نذكر **Olopatadine**, **R-Cetrizine**, **Loratidine**, **Fexofenadine** و **Acrivastine**.



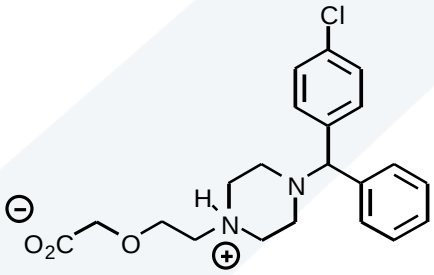
Acrivastine
20 - 60 mg/day



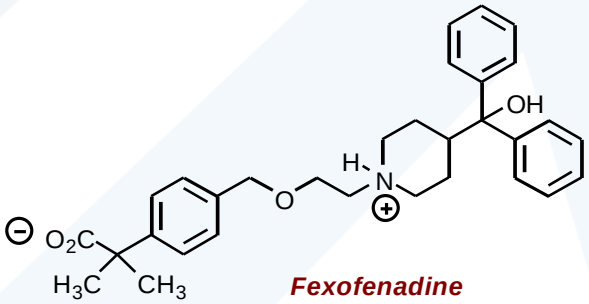
Loratidine
10 - 40 mg/day



Olopatadine



R-Cetrizine
5 - 10 mg/day



Fexofenadine
60 - 120 mg/day

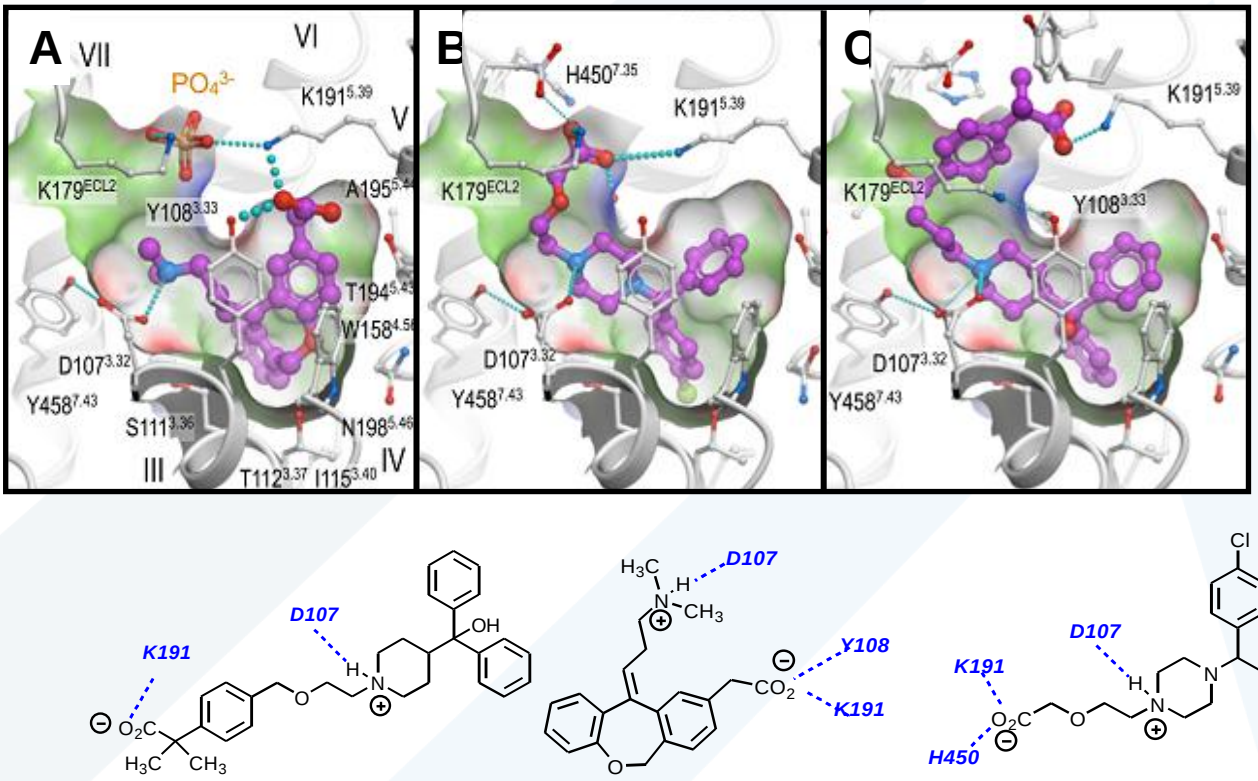
تمتاز هذه المركبات بوجود مجموعة حمض كربوكسيلي, فمثلا الفيكسوفينادين يختلف عن سابقه التيروفينادين بوجود هذه المجموعة, و هو لا يبدي تأثيرات مهدئة لـ **CNS** و لا تأثير حاصر للكولين و دون تأثير قلبي (حاصر **K**).

يختلف اللوراتادين عن السيبروهيبتادين بوجود مجموعة الكاربامات (بدل الأمين القلوي) و مجموعة كلور على حلقة الفينيل. يساعد وجود مجموعة الكاربامات بتخفيف التأثير على الجهاز العصبي المركزي (لا يسبب نعاس). يعد السيترزين من مضادات الهيستامين الأشيع استخداماً و الذي يستعمل مرة واحدة يومياً (**5 – 10** مغ/يوم حيث يبدي تأثيره بعد **20 – 60** د من اعطاء الجرعة. بينما يستخدم الاكريفاستين بجرعة **20 – 60** مغ/يوم و بشكل خاص بالمشاركة مع مضادات الاحتقان.

♣ *طريقة ارتباط مضادات الهيستامين H1 الجيل الثاني :*

يفيد وجود مجموعة الحمض الكربوكسيلي إيضاً في ناحية أخرى و هي أنه يتمتع بالمقدرة على الارتباط مع الحمض الاميني الليزين **K191** (بشكل يحافظ فيه على مجموعة الفوسفات مع مركب **Olopatadine**) و هذا ما يسمح بالانتقائية. أي أن هذه المجموعة من المركبات حاوية على جزء كاره للماء يدخل

الموقع الفعال (مثل بقية المضادات السابقة) و جزء قطبي يشكل ارتباطات خاصة و انتقائية لمستقبل الهيستامين **H1** و هذا ما يسمح بتخفيف التأثيرات الجانبية الغير مرغوبة لمضادات الهيستامين التقليدية. يوضح الشكل 7 الارتبطات الخاصة لبعض مضادات الهيستامين الجيل الثاني.



الشكل 7 : ارتباط **Olopatadine**, ارتباط **R–Cetrizine**, ارتباط **Fexofenadin** .