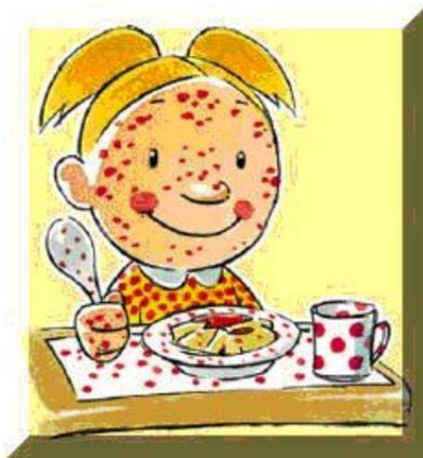
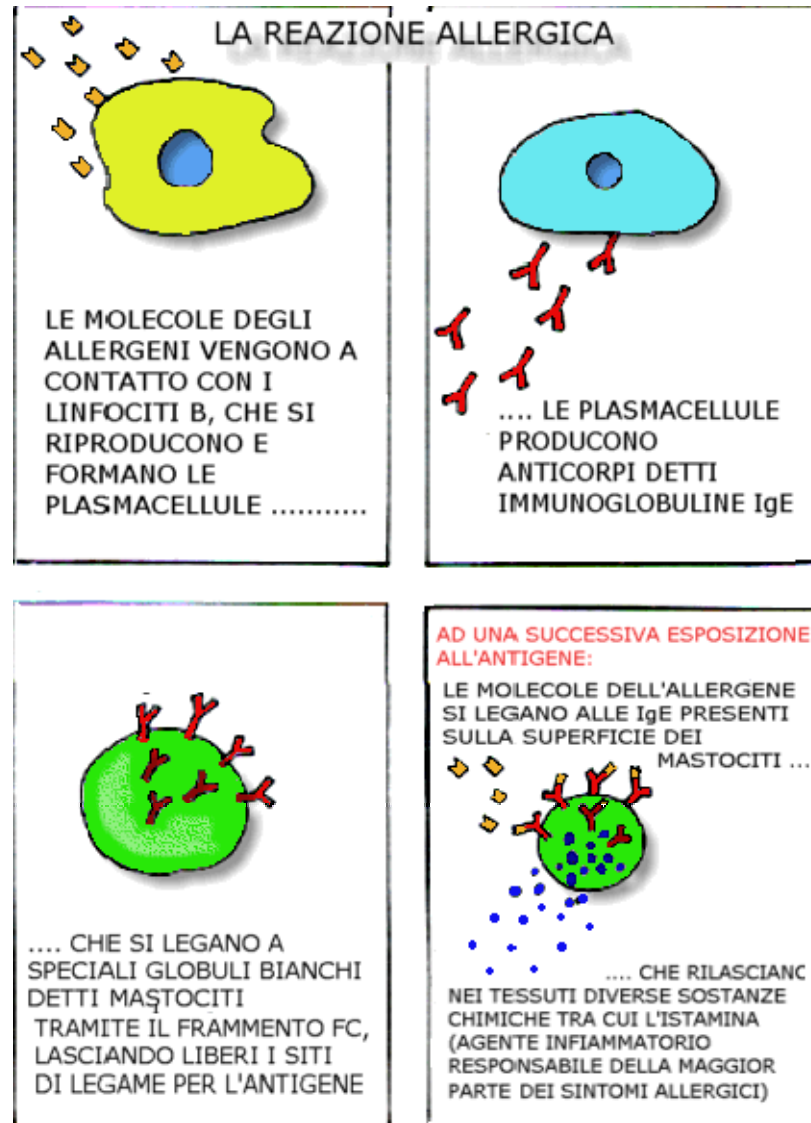




ANTISTAMINICI



La reazione allergica



IPERSENSIBILITA'

Risposta immunitaria capace:

- danneggiare il tessuto dell'ospite.**
- Provocare patologie specifiche da ipersensibilità**

IPERSENSIBILITA'

Le allergie sono delle ipersensibilità. Una risposta di IgE verso antigeni innocui.

L'Ipersensibilità è una reazione immunitaria verso un antigene innocuo che provoca un danno cellulare

Un antigene che causa allergia è detto allergene

IPERSENSIBILITA'

Tipo I

- **Ipersensibilità Immediata o Anafilassi**

Tipo II

- **Ipersensibilità mediata da anticorpi citotossici**

Tipo III

- **Ipersensibilità mediata da immunocomplessi**

Tipo IV

- **Ipersensibilità di tipo ritardato o cellulo-mediata**

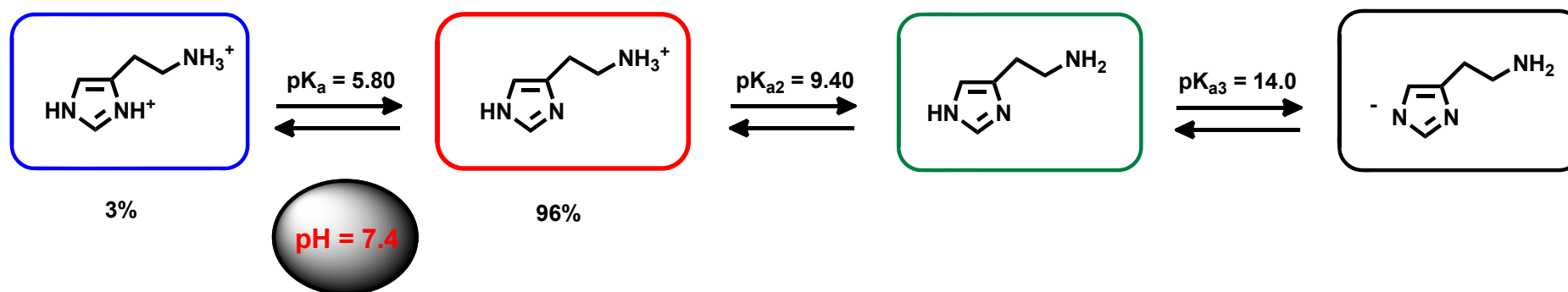
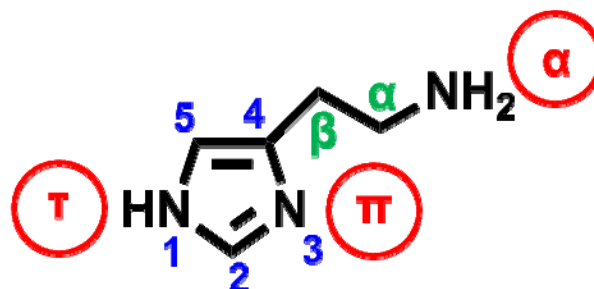
IPERSENSIBILITA' di tipo I

Reazione immediata che avviene in soggetti geneticamente predisposti pochi minuti dopo la seconda esposizione ad un antigene (allergene) e coinvolge le IgE

Patologie:

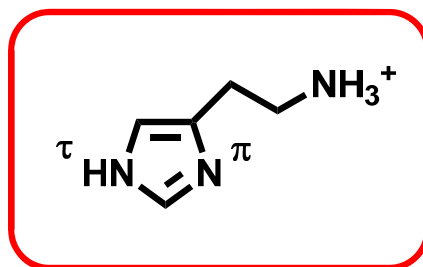
- Asma**
- Rinite allergica**
- Eczema**
- Orticaria**
- Anafilassi**

Istamina

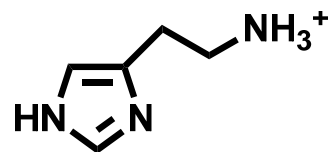


le specie protonate (mono- e di-catione) sono quelle biologicamente attive

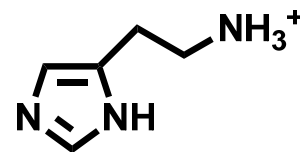
Istamina



tautomeria



80% tautomero $N^{\tau}\text{-H}$



20% tautomero $N^{\pi}\text{-H}$

Istamina

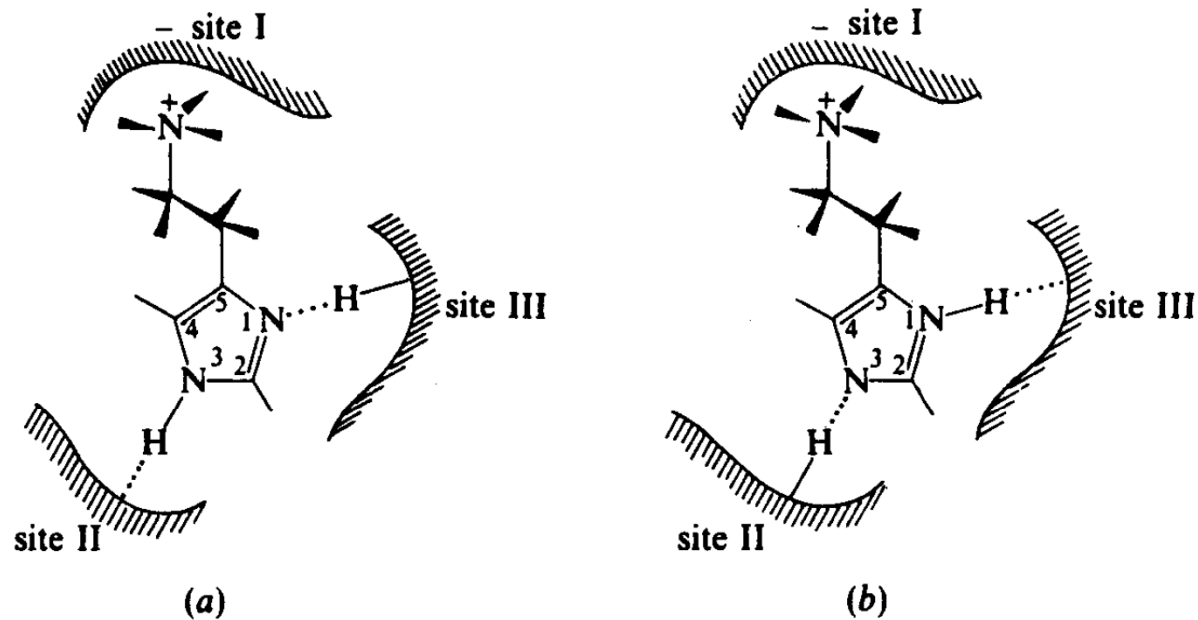


Figure 11.5 Interaction of histamine with its hypothetical H₁-receptor: (a) initial state; (b) modified binding scheme. [From H. Weinstein *et al.*, *Mol. Pharmacol.*, **12**, 738 (1976). Copyright (1976) by the American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics. Reprinted with permission of the authors and of the copyright owner.]

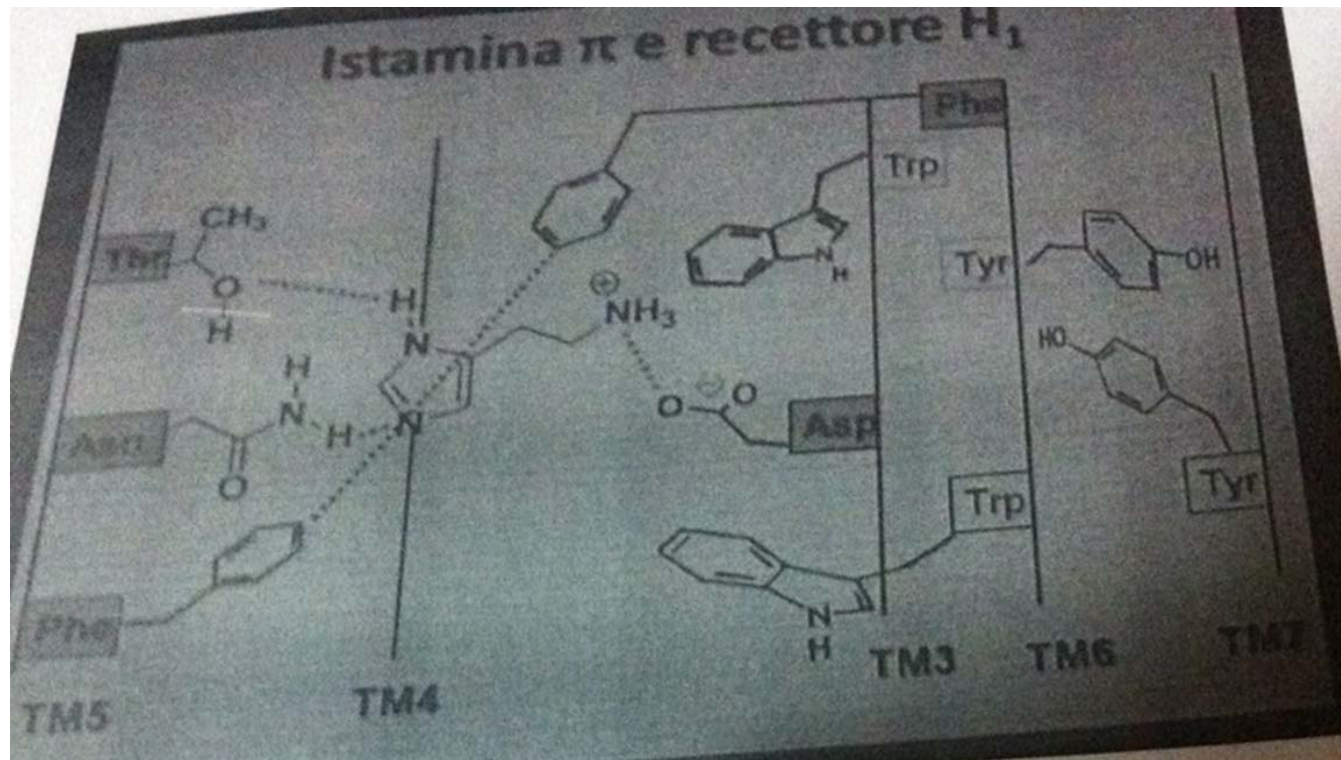
Recettori dell'istamina

	Localizzazione	Tipologia	Effetto
H₁	SNC, muscolatura liscia dei bronchi, intestino ed utero, cellule endoteliali	Metabotropico (G _q) (Asp- α ; Lys- π ; Asn- τ)	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
H₂	cellule parietali della mucosa gastrica, miocardio, SNC	Metabotropico (G _s) (Asp; Asp; Thr)	Aumento della secrezione acida per stimolazione gastrica. I recettori H ₂ hanno un ruolo secondario nei fenomeni allergici.
H₃	SNC e in periferia	Metabotropico (G _i)	Autorecettore ed eterorecettore nel SNC
H₄	cellule del sistema ematopoietico	Metabotropico (G _i)	Modulazione di risposte chemiotattiche

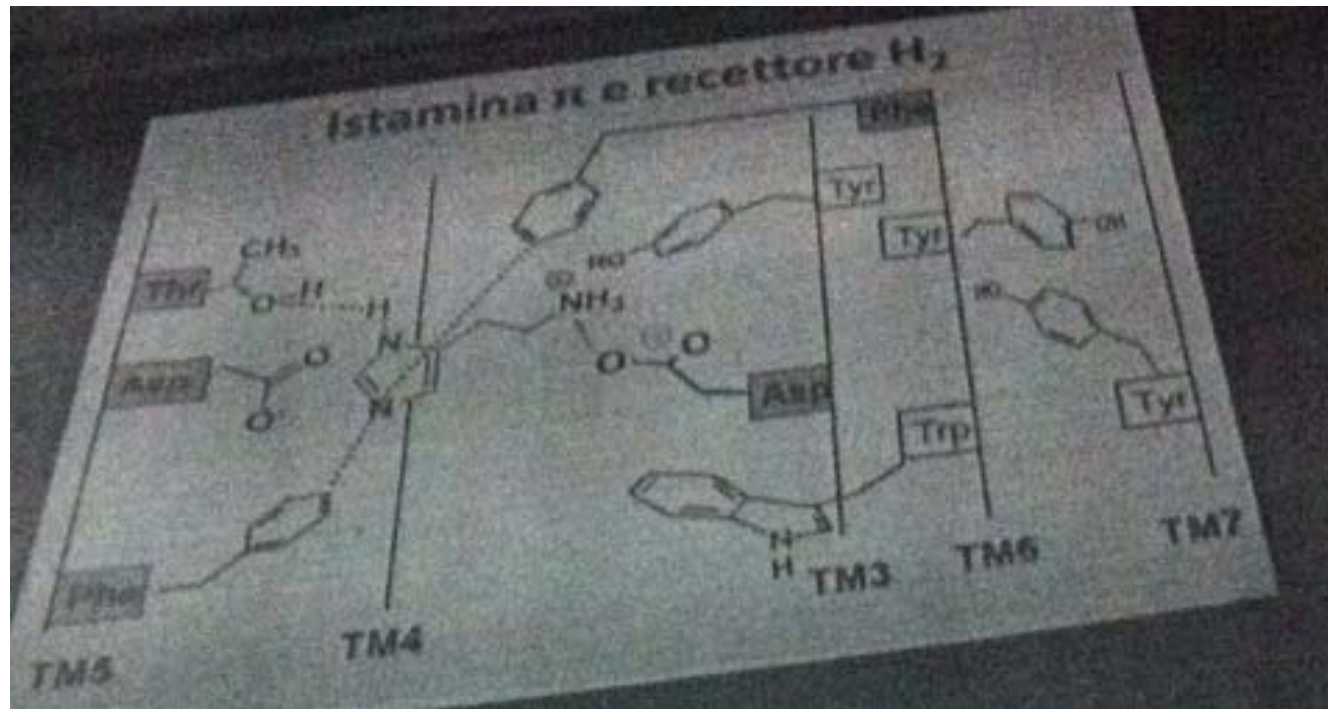
Recettori dell'istamina

La tautomeria dell'anello imidazolico non è importante per l'attivazione del recettore H₁, mentre è fondamentale nell'attivazione del recettore H₂

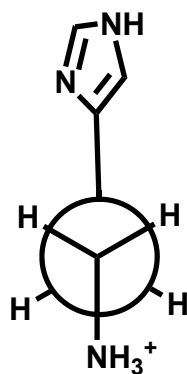
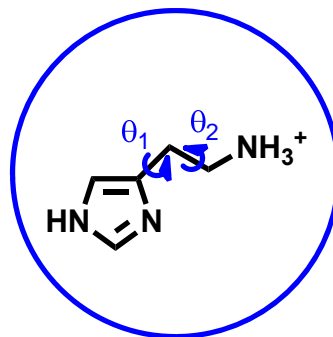
Recettori dell'istamina



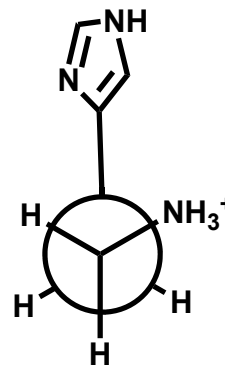
Recettori dell'istamina



Conformazione farmacofora



sfalsata



TRANS

$$\theta_1 = 0^\circ; \theta_2 = 180^\circ$$

antiperiplanare

recettori H₁ e H₂

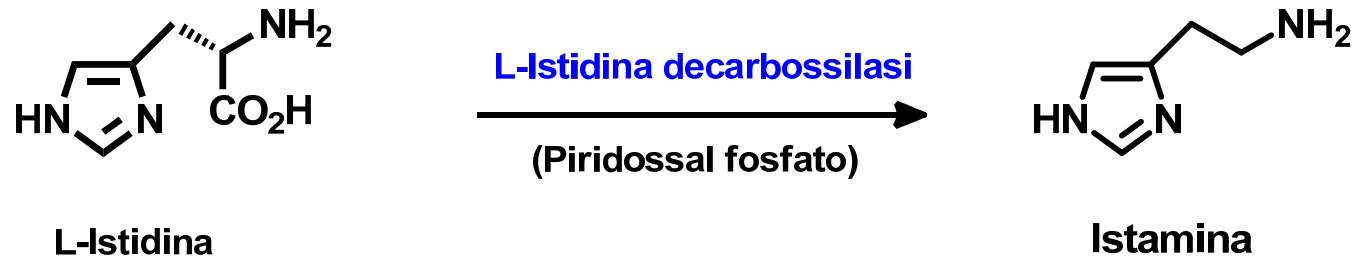
GAUCHE

$$\theta_1 = 0^\circ; \theta_2 = 60^\circ$$

sinclinale

recettore H₃

Biosintesi dell'istamina



sintetizzata nell'apparato del Golgi di **mastociti** e **basofili**

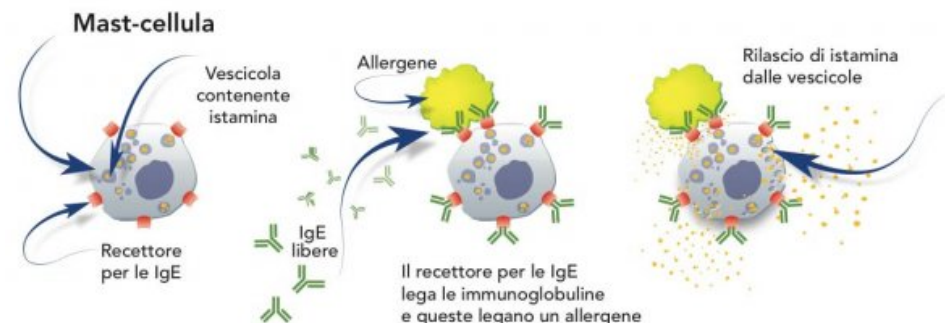
Accumulo e rilascio dell'istamina

- **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

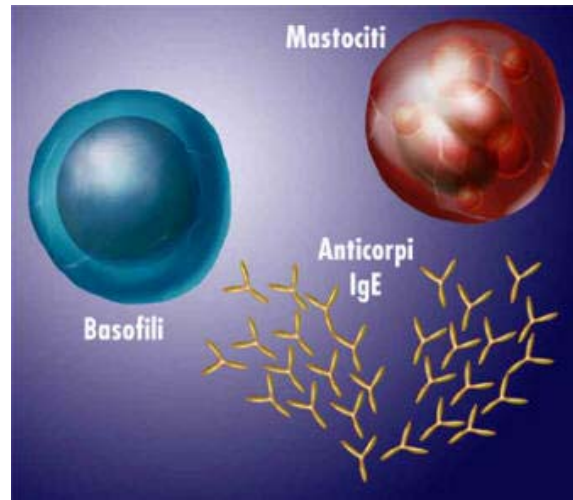
ed edema →

cascata dell'infiammazione.

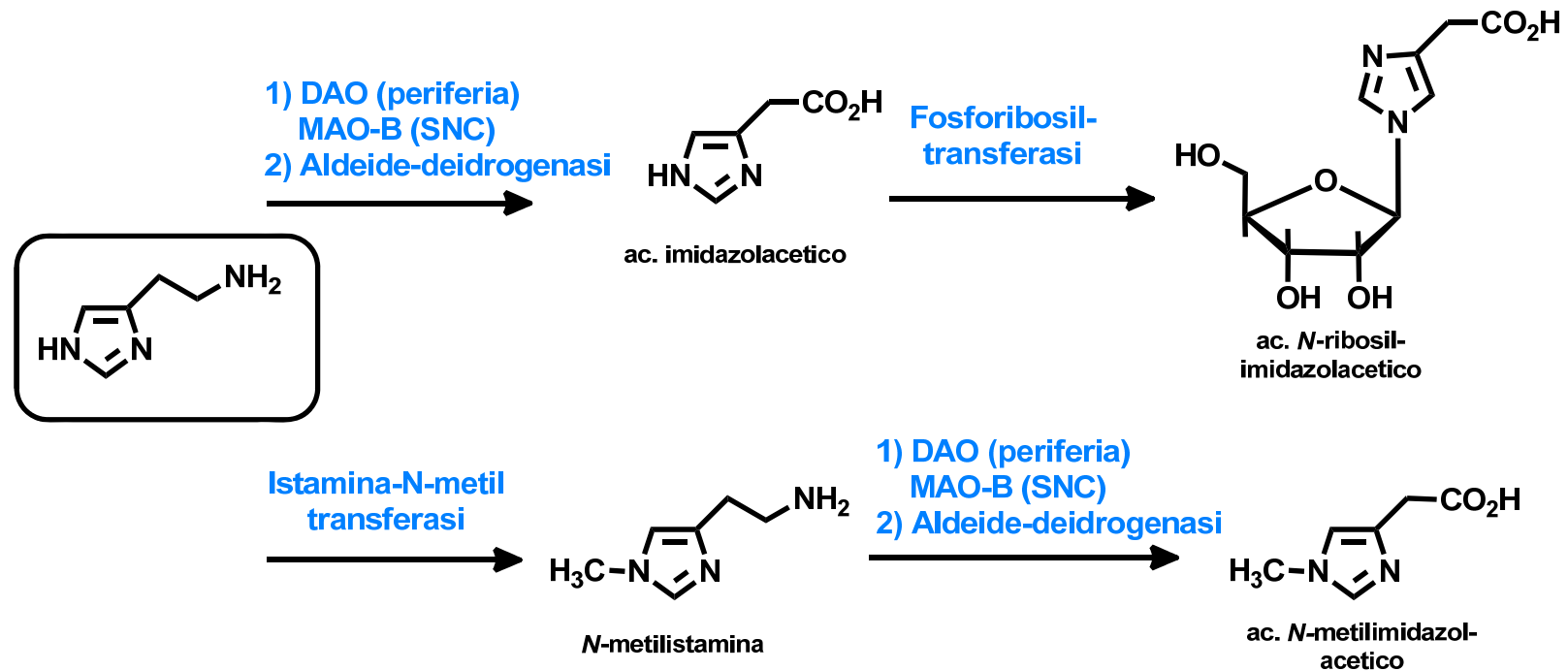


Accumulo e rilascio dell'istamina

- Nei **basofili**, corrispettivi dei mastociti presenti nel sangue circolante, il rilascio è parzialmente diverso, in quanto non si ha degranulazione.
- Altri tipi di cellule, tra cui linfociti, piastrine, neutrofili ed alcuni macrofagi, secernono fattori che favoriscono il rilascio di istamina.



Metabolismo dell'istamina



Metabolismo dell'istamina

-> Deficit dell'enzima DAO

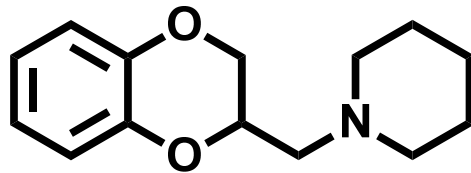
Alimenti particolarmente ricchi d'istamina

The infographic features a central image of a man holding his head in pain, surrounded by circular callouts of various food items. Each callout is connected to a text box listing the food item. The items include: citrus fruits, strawberries, and pineapples; chocolate and walnuts; long-preserved fish like tuna, anchovies, and sardines; aged cheeses; alcoholic beverages like sparkling wine, beer, and red wine; leafy greens like spinach, legumes, and tomatoes; eggs and milk; and cured meats and raw packaged meats.

- 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
- le verdure come gli spinaci, i legumi ed i pomodori
- uova, latte
- i salumi e gli insaccati a crudo a lunga conservazione

© Sani per Scelta
www.saniperscelta.com

Farmaci Antistaminici



PIPEROSSANO

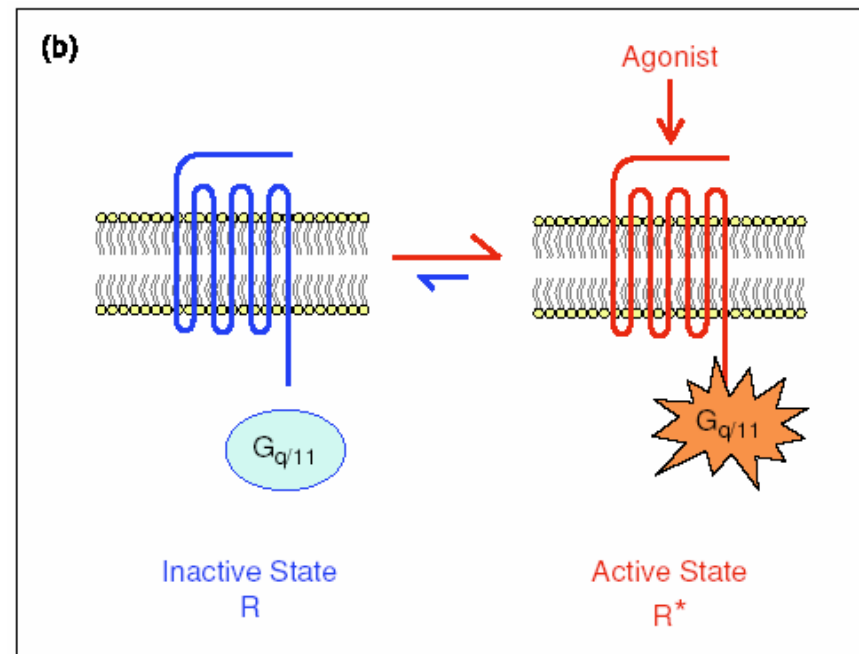
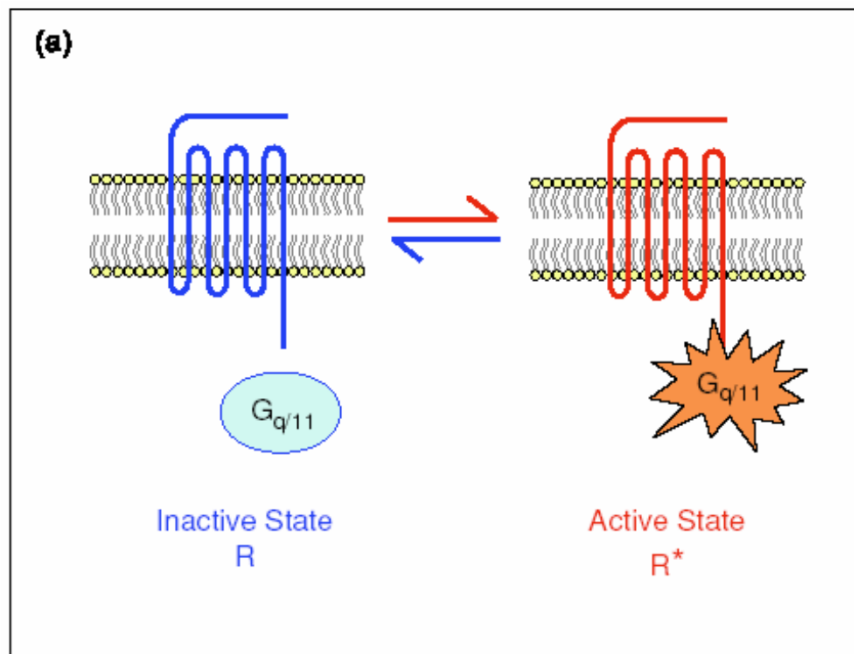
Bovet e Forneau: scoperta del primo antistaminico; il piperossano era in grado di proteggere le cavie dal broncospasmo indotto da istamina. L'evidenza che composti dotati di effetti antagonisti su questi test non erano però in grado di antagonizzare gli effetti istaminici a livello gastrico (secrezione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

Farmaci Antistaminici

Per molti anni gli antistaminici sono stati considerati antagonisti competitivi del recettore H1.

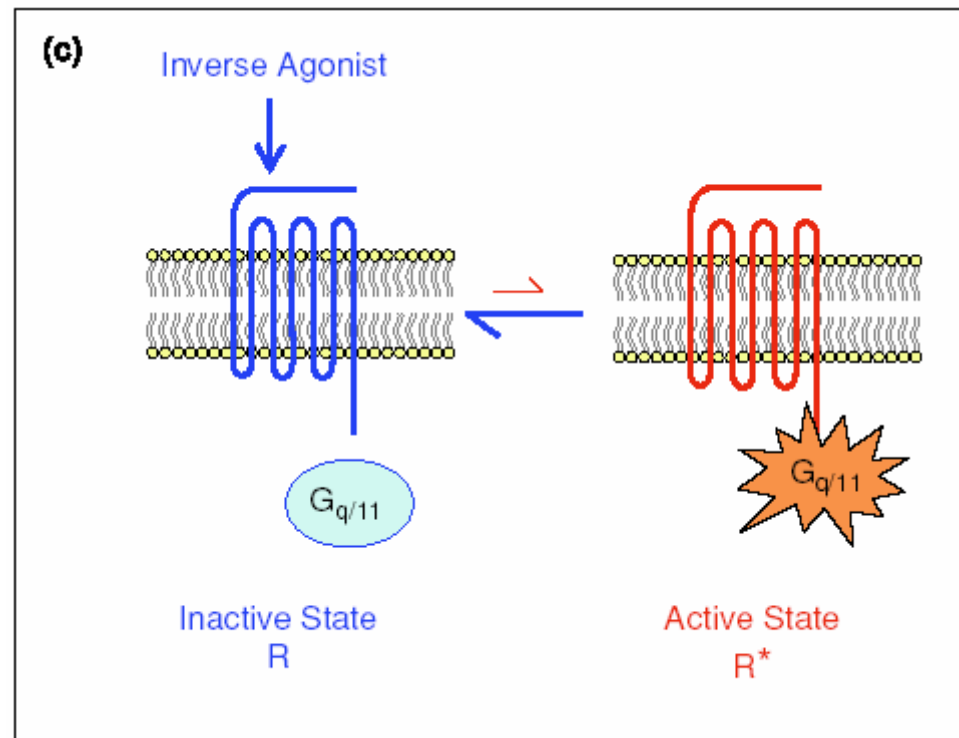
Oggi si sa che i recettori H1 (come anche gli altri recettori H) possono essere presenti in forma costitutivamente attiva: prevale la conformazione attiva anche in assenza di istamina...

Un antagonista occupa in maniera competitiva un recettore inibendone il legame con il ligando specifico (stato attivo)



Farmaci Antistaminici

Quindi gli antistaminici sono da considerarsi degli agonisti inversi, stabilizzando la forma inattiva.



Antistaminici anti-H₁

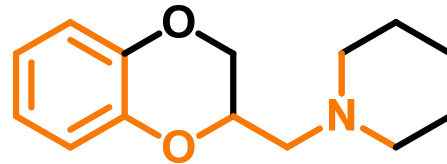
- trattamento sintomatico delle riniti allergiche (stagionali)
- trattamento dell'orticaria cronica idiopatica
- trattamento della dermatite allergica da contatto e atopica, solare e da farmaci
- trattamento congiuntivite allergica e prurito
- antiemetici (H₁ nel nucleo vestibolare, tratto solitario e nucleo del vago e ambiguo)
- sedativi
- ipnotici
- anti-Parkinson (effetto antimuscarinico)
- anestetici locali

Antistaminici anti-H₁

- Antagonisti recettoriali
 - 1° generazione (classici)
 - 2° generazione (non sedativi)
- Inibitori del rilascio di istamina
(kellina)
- Antistaminici “dual acting”
(ketotifene)

Antistaminici anti-H₁ 1° generazione

Effetti sui recettori
colinergici, adrenergici,
dopaminergici e
serotoninergici



Ar = arile o eteroarile, no
coplanari

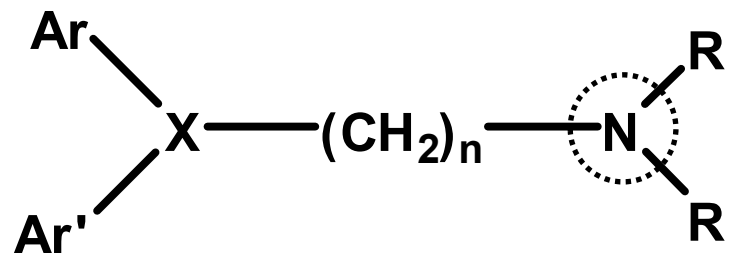
Ar' = arile o arilmetile

X = O, N, C

(CH₂)_n = catena

carboniosa, eventuali
ramificazioni

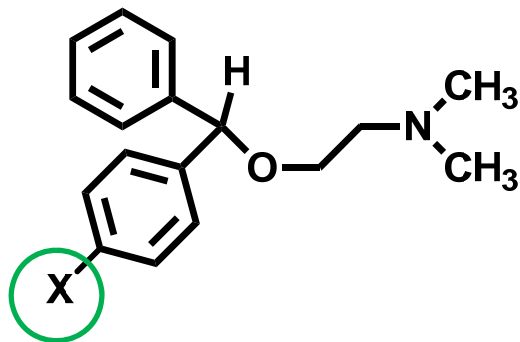
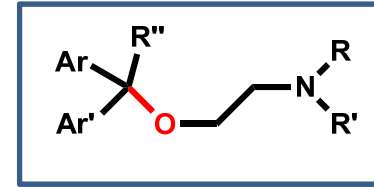
NRR' = funzione amminica
terminale basica



Antistaminici anti-H₁ *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

Etanolamine



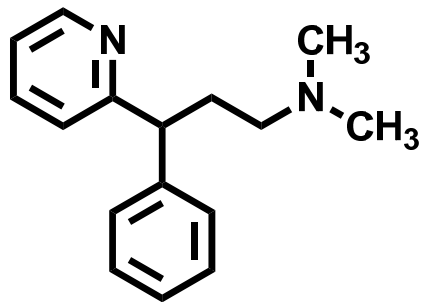
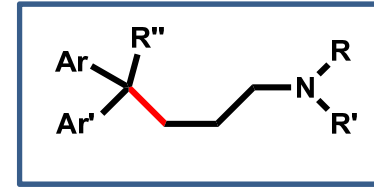
X = H, difenidramina (Allergan)

effetti colinergici; uso nel trattamento del parkinson

X = CH₃, metildifenidramina

la sostituzione in para (rispetto alla 2')
aumenta l'attività antistaminica e diminuisce
quella colinergica

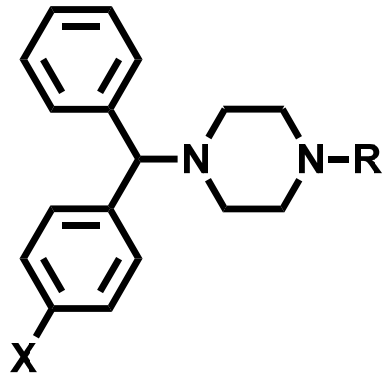
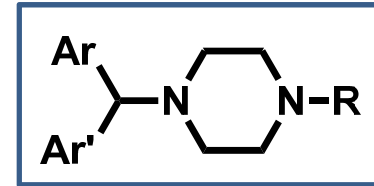
Alchilamine



feniramina

- lunga durata d'azione e riduzione effetti sedativi sul SNC
- venduti per automedicazione nelle forme allergiche stagionali
- i più usati della 1° generazione

Piperazine

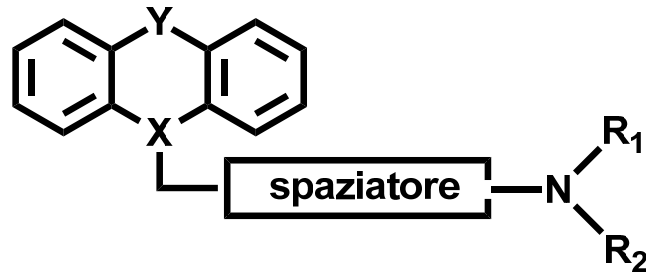


ciclizina

R = CH₃, X = H

**Antistaminico e
trattamento della cinetosi
Porta sonnolenza ed
effetti colinergici**

Triciclici

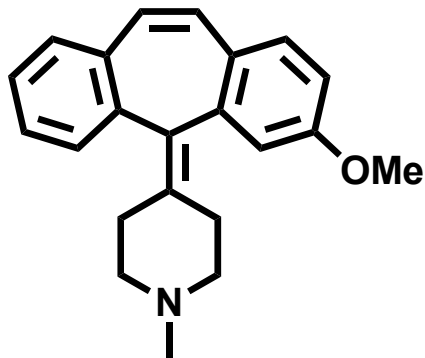


X = C, CH, N

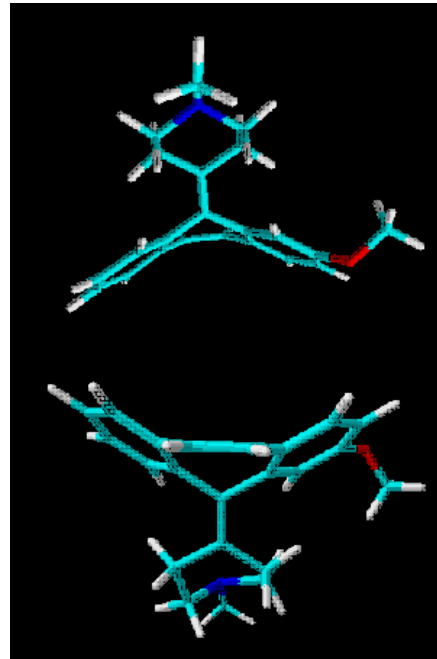
Y = CH₂, S, O, NH, CH₂O, CH₂CH₂,
CH=CH

spaziatore = 2 o 3 atomi di carbonio

R₁, R₂ = Me, o anello a 5 atomi



3-metossiciproptadina



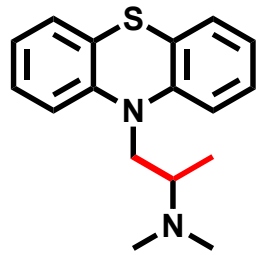
atropisomerismo

Triciclici

piperossano ➡ benzodiossano ➡ etanolammine ➡

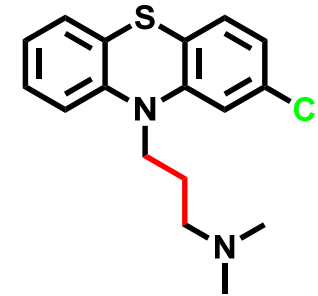
etilendiammine ➡ FENOTIAZINE

dietazina ➡ prometazina ➡ ➡ clorpromazina



Importanti
effetti sedativi
(prolungamento
del sonno indotto
da barbiturici)

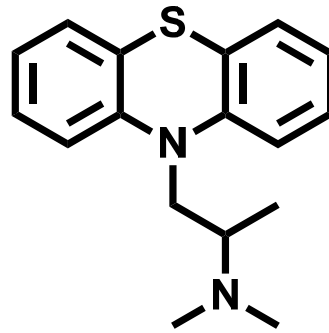
antistaminico



Effetti positivi
sulle psicosi

antipsicotico

Triciclici



prometazina

**Antistaminico, antiemetico ed anticolinergico,
sedativo-ipnotico**

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

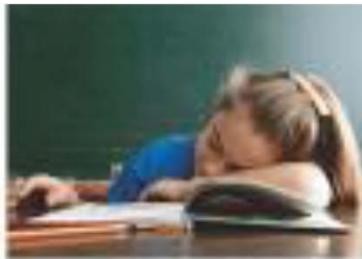
Riduzione della produttività in ambito lavorativo

Riduzione del rendimento scolastico

Aumento degli incidenti sul lavoro e stradali



PERCHE'??



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

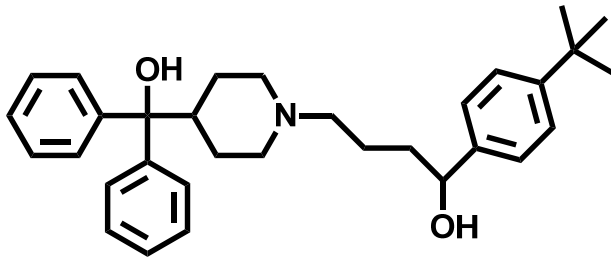


Scarsa selettività recettoriale: inibizione recettori muscarinici, serotoninergici, dopaminergici, adrenergici

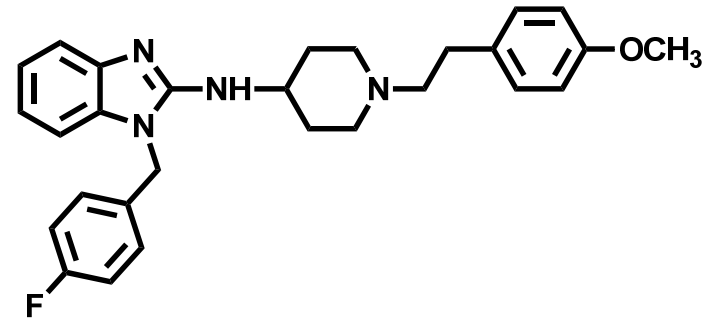
Antistaminici anti-H₁ 2° generazione

- Attività antagonista selettiva sugli H₁ 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)

2° generazione



terfenadina
(Allerzil)

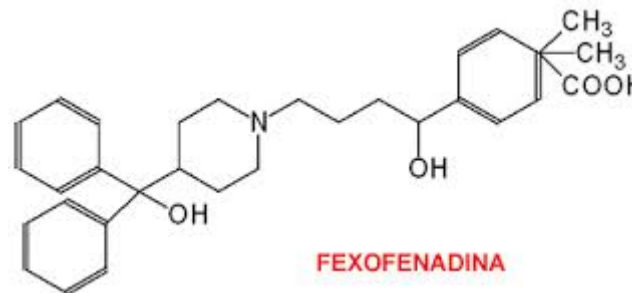


astemizolo

Non più commercializzato

La fexofenadina, metabolita principale, è il reale responsabile dell'azione, e come tale non causa effetti collaterali.

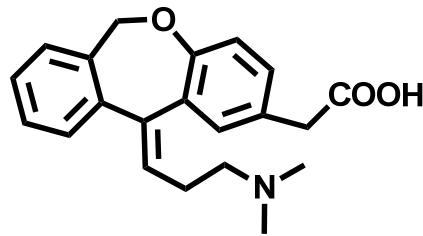
A causa delle gravi aritmie non viene più usata



FEXOFENADINA

Antistaminici anti-H₁ per uso topico

- gocce oculari (congiuntiva ricca di mastociti)
- spray nasale



- Lunga durata d'azione
- Selettività anti-H₁

Olopatadina (patanol)