

**Barbara Borić**

# **Histaminski sustav u zdravlju i bolesti**

## **DIPLOMSKI RAD**

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2018.

Ovaj diplomski rad je prijavljen na kolegiju Farmakologija Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen u Zavodu za farmakologiju pod stručnim vodstvom izv. prof. dr. sc. Lidije Bach-Rojecky.

*Zahvaljujem dragoj mentorici izv. prof. dr. sc. Lidiji Bach-Rojecky na pomoći, podršci, savjetima i strpljenju tijekom izrade ovog diplomskog rada.*

*Neizmjereno hvala mojim roditeljima na bezgraničnoj ljubavi i razumijevanju koji su u svakome trenutku vjerovali u mene i pružali mi podršku, savjetovali, zajedno sa mnom proživljavali sve predivne trenutke i sve izazove. Hvala na tolikoj brižnosti, toplini, pozitivnoj energiji, smijehu, zajedništvu, spremnosti da sve učine kako bi mi pomogli. Hvala bratu i šogorici koji su uvijek mislili na mene i pružali mi savjete i riječi ohrabrenja što mi je uistinu puno značilo. Od srca hvala.*

*Sve bi bilo nemoguće bez Boga i anđela. Bože, neizmjereno hvala na svemu, na čitavom mojem životu, na snazi, pomoći, osloncu na svakom koraku i uspjesima koje smo ostvarili zajedničkim snagama. Hvala Gabrielli na mnogobrojnim savjetima, prelijepim porukama i riječima ohrabrenja.*

*Hvala bakama i djedovima na predivnim i nezaboravnim danima djetinjstva, na velikoj ljubavi i podršci. Svi su me skupa otpratili u Zagreb na fakultet, a sada, pet godina kasnije, samo je jedna baka još uvijek tu, a tri moja najveća anđela također su tu jer svakodnevno mislim na njih, s vjerom u njihovu pomoć odlazila sam na ispite i vjerujem da se i sada jako vesele mojem završetku obrazovanja. Hvala rodbini koja me uvijek hrabrila i vjerovala u mene.*

*Hvala prijateljicama i prijateljima na podršci i pomoći. Hvala kolegicama i kolegama koji su studentske dane učinili sretnim i nezaboravnim, uz vas je sve bilo lakše i bezbrižnije, ostaju prelijepa uspomene.*

## SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. Povijesni pregled otkrića.....	1
1.2. Histamin.....	2
1.2.1. Kemijska svojstva.....	2
1.2.2. Distribucija, pohrana, otpuštanje i metabolizam.....	3
1.3. Histaminski receptori.....	5
1.3.1. H <sub>1</sub> -receptori.....	8
1.3.2. H <sub>2</sub> -receptori.....	10
1.3.3. H <sub>3</sub> -receptori.....	12
1.3.4. H <sub>4</sub> -receptori.....	13
1.3.5. Utjecaj na signalizaciju drugih receptora.....	14
1.4. Učinci histamina na organske sustave i tkiva.....	14
2. OBRAZLOŽENJE TEME.....	18
3. MATERIJALI I METODE.....	19
4. REZULTATI I RASPRAVA.....	20
4.1. Antagonisti H <sub>1</sub> -receptora.....	20
4.1.1. Podjela.....	20
4.1.2. Farmakodinamika.....	21
4.1.3. Farmakokinetika.....	23
4.1.4. Klinička uporaba i nove mogućnosti.....	24
4.1.5. Kontraindikacije.....	27
4.1.6. Neželjeni učinci i toksičnost.....	28
4.1.7. Interakcije s drugim lijekovima.....	29
4.2. Antagonisti H <sub>2</sub> -receptora.....	30
4.2.1. Kemijska obilježja.....	30
4.2.2. Farmakodinamika.....	32
4.2.3. Farmakokinetika.....	33
4.2.4. Klinička uporaba i nove mogućnosti.....	34
4.2.5. Kontraindikacije.....	35
4.2.6. Neželjeni učinci i toksičnost.....	35
4.2.7. Interakcije s drugim lijekovima.....	35
4.3. Antagonisti H <sub>3</sub> -receptora.....	36
4.4. Antagonisti H <sub>4</sub> -receptora.....	39
4.5. Inhibitori oslobađanja histamina.....	41
4.6. Nove perspektive.....	43
5. ZAKLJUČCI.....	46
6. LITERATURA.....	47
7. SAŽETAK/SUMMARY.....	50
8. TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA/BASIC DOCUMENTATION CARD	

## 1. UVOD

Histaminski sustav uključen je u regulaciju brojnih fizioloških učinaka. Histamin – endogeni biogeni amin široko je distribuiran u organizmu sisavaca, ali također je prisutan i u biljkama. Histaminski sustav u širem smislu obuhvaća četiri podtipa histaminskih receptora i njihove izoforme putem kojih histamin ostvaruje svoje biološke učinke. Histaminski sustav čine i ligandi te enzimi uključeni u biosintezu i razgradnju histamina.

### 1.1. Povijesni pregled otkrića

Povijest istraživanja histaminskog sustava vrlo je zanimljiva i seže na početak 20. stoljeća. Godine 1907. Windaus i Vogt sintetizirali su histamin, međutim njegove fiziološke uloge tada nisu bile poznate. Barger i Dale izolirali su zatim histamin iz alkaloida plijesni - ergota i pokazalo se da je identičan spoju 4 (ili 5)-(2-aminoetil)-imidazolu kojeg je Ackermann priredio bakterijskom dekarboksilacijom histidina te je na taj način identificirana kemijska struktura histamina koja je povezana s fiziološkim učinkom na glatke mišiće i krvni tlak 1910. godine. Također je pokazana prisutnost histamina u intestinalnoj mukozii što su iduće godine potvrdili Mellanby i Twort uz objašnjenje da je prisutnost histamina posljedica bakterijskog djelovanja na histidin u intestinalnom sadržaju. Međutim, Abel i Kubota 1919. izolirali su histamin iz hipofize, jetre i mišića te pretpostavili da je histamin sastavni dio gotovo svih tkiva te da nije isključivo produkt bakterijske dekarboksilacije histidina. Best i suradnici 1927. izolirali su histamin iz jetrenog i plućnog tkiva. (Jones, 1966)

Riley i West zaslužni su za otkriće pohrane histamina u mastocitima, ali su istaknuli da je u nekim tkivima premalo mastocita u odnosu na sadržaj histamina što je upućivalo na druge izvore poput enterokromafinih stanica i trombocita. (Parsons i Ganellin, 2006) Prisutnost histamina u mozgu, a prvenstveno u sivoj tvari otkrio je Kwiatkowski 1941. godine. (Selbach i sur., 2005) Osim postupnog otkrivanja distribucije histamina, vrlo je važno bilo i istraživanje metaboličkih putova histidina čime se bavio Schayer. Dale i Laidlaw objasnili su stimulirajući učinak histamina na glatke mišiće crijeva i respiratornog trakta te posljedičnu vazodepresiju, povećanu srčanu kontraktilnost i anafilaktički šok nakon primjene u životinja. Feldberg je istraživao povezanost lučenja histamina iz mastocita tijekom anafilaktičkog šoka i bronhokonstrikcije. (Selbach i sur., 2005) Propielski je 1920. opisao stimulirajuće djelovanje histamina na lučenje kiseline u želucu kod pasa, a četiri godine kasnije Lewis je opisao trostruki odgovor kože na histamin koji obuhvaća crvenilo uslijed vazodilatacije, oteknuće

zbog povećane propusnosti krvnih žila i peckanje zbog aktivacije aferentnih neurona. (Parsons i Ganellin, 2006)

Prvi lijekovi s djelovanjem na histaminske receptore razvijeni su više od 20 godina nakon otkrića H<sub>1</sub>-receptora 1910. godine. Anne Marie Staub i Daniel Bovet zaslužni su za otkriće prvih blokatora histaminskih receptora (antihistaminika). (Panula i sur., 2015; Church i Church, 2011) U ranim sedamdesetima 20. stoljeća otkriven je H<sub>2</sub>-receptor koji je doveo do razvoja H<sub>2</sub>-antagonista koji su doprinijeli značajnim promjenama u terapiji ulkusa, a u ranim 1980. otkriven je H<sub>3</sub>-receptor, dok je H<sub>4</sub>-receptor otkriven početkom 21. stoljeća. (Panula i sur., 2015)

Veliki doprinos u području istraživanja histaminskih receptora dala su istraživanja na kloniranim goveđim H<sub>1</sub>- i psećim H<sub>2</sub>-receptorima 1991. godine. Iste godine klonirani su i H<sub>3</sub>-receptori, a H<sub>4</sub>-receptori tijekom 2000. i 2001. godine. (Parsons i Ganellin, 2006)

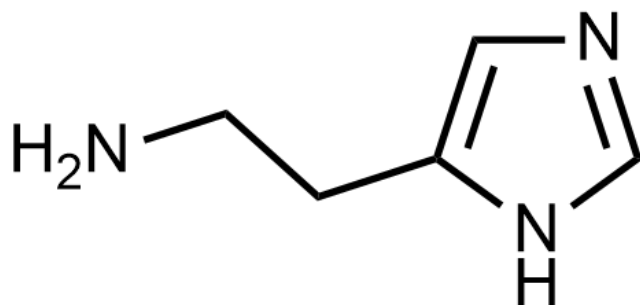
## **1.2. Histamin**

Riječ histamin dolazi od grčke riječi histos što znači tkivo. (Skidgel i sur., 2011) Razvojno je visoko konzervirani autakoid nađen u većini tkiva kralježnjaka. (Panula i sur., 2015) Autakoidi su biološki aktivni amini koji funkcioniraju kao neurotransmitori. Pronađeni su i u tkivima izvan živčanog sustava, a često se otpuštaju lokalno. Učinke ostvaruju putem nekoliko podtipova membranskih receptora. Autakoidima uz histamin pripadaju serotonin (5-hidroksitriptamin), endogeni peptidi, prostaglandini, leukotrieni i citokini. Histamin ima široki spektar fizioloških učinaka u mnogim organskim sustavima, te je uključen u različite patofiziološke procese na periferiji i u središnjem živčanom sustavu (SŽS). (Katzung, 2011; Shahid i sur., 2010)

### **1.2.1. Kemijska svojstva**

Biogeni amini su organske baze niske molekularne mase koje se mogu sintetizirati u mikroorganizmima, životinjama i biljkama. To su kemijski spojevi zajedničkog podrijetla koji imaju barem jednu amino skupinu. S obzirom na kemijsku strukturu, biogeni amini dijele se na alifatske diamine (putrescin, kadaverin), alifatske poliamine (agmatin, spermin, spermidin), aromatske amine (tiramin, feniletilalanin) i heterocikličke amine (histamin, triptamin). (Halasz i sur., 1994)

Molekula histamina (Slika 1) sastoji se od primarnog alifatskog amina ( $pK_{a1}= 9.4$ ) i imidazolskog prstena ( $pK_{a2}=5.8$ ). Hidrofilnost kao općenito obilježje svih neurotransmitora, pa tako i histamina, objašnjava nemogućnost prolaska histamina kroz staničnu membranu ciljnih stanica zbog čega je potrebno vezanje za receptore na staničnoj površini. Farmakološki aktivan oblik na svim histaminskim receptorima je monokationski  $N\gamma$ -H tautomer, ujedno i najčešći oblik pri fiziološkom pH (96%), dok je zastupljenost dikationskog oblika 3% uz vrlo male količine nenabijenog oblika. Histaminski analozi poput 2-metilhistamina, 4(5)-metilhistamina, *R*- $\alpha$ -metilhistamina pokazuju različitu selektivnost u djelovanju na histaminske receptore, pri čemu 2-metilhistamin djeluje kao selektivniji  $H_1$ -agonist, dok je 4(5)-metilhistamin selektivniji  $H_2$ -agonist, a akiralni analog histamina, *R*- $\alpha$ -metilhistamin selektivniji je  $H_3$ -agonist i slabiji  $H_4$ -agonist. (Skidgel i sur., 2011; Cooper i Hausman, 2010; Shahid i sur., 2010)



Slika 1. Molekula histamina (prilagođeno prema <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/774#section=2D-Structure>)

### 1.2.2. Distribucija, pohrana, otpuštanje i metabolizam

Histamin je u velikoj mjeri, ali neravnomjerno, zastupljen u mnogobrojnim životinjskim tkivima. Prisutan je također u mnogim otrovima, biljkama i bakterijama. Sadržaj histamina u gotovo svim tkivima sisavaca kreće se od manje od 1 do više od 100  $\mu\text{g/g}$ . (Skidgel i sur., 2011)

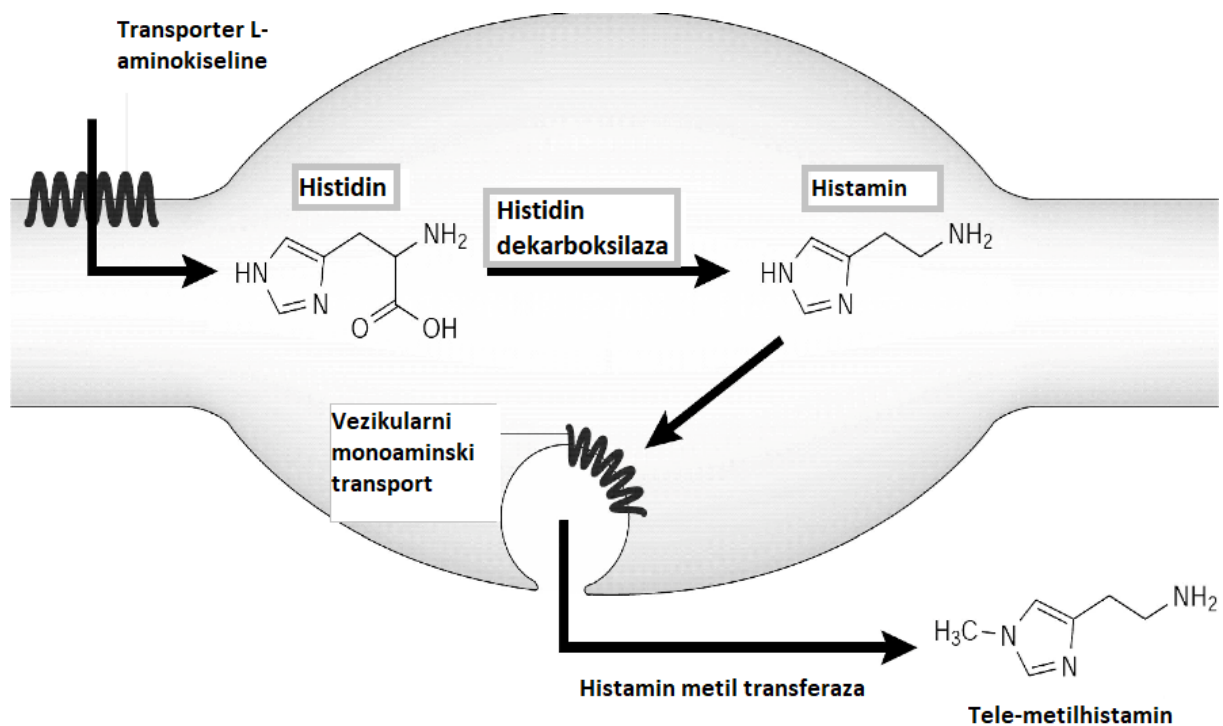
Većina tkivnog histamina spremljena je u vezikule, odnosno mjehuriće mastocita ili bazofilnih stanica pa je i sadržaj histamina u mnogim tkivima u izravnoj vezi sa sadržajem u mastocitima. Pohranjeni histamin nije biološki aktivan, ali brojni podražaji mogu potaknuti njegovo lučenje iz mastocita i tako omogućiti djelovanje na okolna tkiva. Mastociti su posebno brojni na mjestima mogućih oštećenja tkiva - u nosu, ustima i na stopalima, na

unutarnjim površinama tijela, u krvnim žilama, a posebno na mjestima pritiska. Histamin je nađen i u tkivima izvan mastocita, uključujući i mozak gdje funkcionira kao neurotransmiter te u stanicama nalik enterokromafinim stanicama u fundusu želuca iz kojih izlučeni histamin na autokrini i parakrini način potiče lučenje želučane kiseline iz parijetalnih stanica želučane sluznice. (Katzung, 2011) Koncentracije histamina u plazmi i drugim tjelesnim tekućinama općenito su vrlo niske, osim humane cerebrospinalne tekućine u kojoj su izmjerene značajne količine histamina. (Skidgel i sur., 2011)

Otpuštanje histamina iz mastocita i bazofila je sporo, dok se iz enterokromafinih stanica želuca i histaminskih neurona u središnjem živčanom sustavu otpušta brzo. (Barnes, 2001) Histamin pohranjen u mastocitima i bazofilima može se otpustiti u imunosnoj reakciji ili kao odgovor na kemijske i mehaničke podražaje. U imunosnim reakcijama, bazofili i mastociti koji su senzibilirani IgE protutijelima pričvršćenima na površinu stanice pri ponovnom izlaganju antigenu snažno se degranuliraju. Degranulacija zahtijeva energiju i kalcij te rezultira istodobnim oslobađanjem histamina, adenozin trifosfata i drugih posrednika koji su pohranjeni u granulama. Histamin otpušten ovim mehanizmom posrednik je rane preosjetljivosti (tip 1) kakva je u podlozi peludne groznice i akutne urtikarije. Tvari koje se oslobađaju tijekom imunosnih reakcija posredovanih IgG ili IgM protutijelima i koje aktiviraju kaskadu komplementa, također oslobađaju histamin iz mastocita i bazofilnih stanica. Određeni amini, uključujući i lijekove poput morfina i tubokurarina mogu potisnuti pohranjeni histamin iz stanica pri čemu ne dolazi do oštećenja mastocita ili degranulacije te takva vrsta otpuštanja ne zahtijeva energiju. (Katzung, 2011)

Sinteza histamina odvija se preko dekarboksilacije aminokiseline histidina djelovanjem enzima L-histidin dekarboksilaze (Slika 2) uz kofaktor piridoksal-5'-fosfat. (Barnes, 2001) To je ujedno i jedini enzimski put za sintezu histamina. Gen za histidin dekarboksilazu kod miševa nalazi se na kromosomu 2, a kod ljudi na kromosomu 15. Enzim je eksprimiran u različitim vrstama stanica - neuronima, parijetalnim stanicama, mastocitima i bazofilima. (Shahid i sur., 2010) U mozgu sisavaca histamin se sintetizira u neuronima tuberomamilarne jezgre u stražnjem hipotalamusu. Naime, ekspresija gena za histidin dekarboksilazu kontrolirana je na transkripcijskoj i translacijskoj razini. Transkripcijska kontrola temeljena je na djelovanju transkripcijskih faktora na promotorsku regiju gena pa je tako ekspresija histidin dekarboksilaze u mastocitima i bazofilima posljedica CpG metilacije u promotorskoj regiji. Skraćene izoforme proteina histidin dekarboksilaze od 53 i 55 kDa posljedica su

posttranslacijske obrade proteina budući da translacijom nastaje protein od 73-74 kDa. Opažen je mehanizam negativne povratne sprege, tj. da pretjerana ekspresija proteina histidin dekarboksilaze inhibira promotorsku aktivnost gena. Međutim, to ne vrijedi za sve stanice, primjerice za enterokromafine stanice stimulirane gastrinom i hematopoetske stanice gdje je onda posljedično moguća visoka citosolna koncentracija histamina. (Shahid i sur., 2010) Sintetizirani se histamin pohranjuje ili se brzo razgradi. Glavni putovi biorazgradnje uključuju pretvorbu histamina u N-metilhistamin, metilimidazolotenu kiselinu te u imidazolotenu kiselinu. (Katzung, 2011)



Slika 2. Sinteza histamina, vezikularni transport i metilacija histamina (prilagođeno prema Selbach i sur., 2005)

### 1.3. Histaminski receptori

Receptor je proteinska molekula, obično ugrađena u membranu stanice, koja se aktivira izvanstaničnim kemijskim podražajima. Različiti endogeni ligandi (hormoni, neurotransmitori, citokini i dr.) vežu se za receptore i pokreću unutarstaničnu signalizaciju. U



tom smislu, receptor je protein koji prepoznaje i odgovara na endogene kemijske signale. (Pacher i sur., 2006)

Svoje biološke učinke histamin ostvaruje preko specifičnih transmembranskih receptora. Do sada su karakterizirana četiri različita tipa receptora za histamin - H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub>, H<sub>3</sub> i H<sub>4</sub> (Tablica 1). Nije identificiran niti jedan podtip tih glavnih tipova histaminskih receptora, premda je opisano postojanje različitih inačica receptora koji su rezultat alternativnog izrezivanja RNA (eng. *alternate splicing*). (Katzung, 2011) Histamin ima relativno nizak afinitet za H<sub>1</sub>- i H<sub>2</sub>-receptore, a veći za H<sub>3</sub>- i H<sub>4</sub>-receptore, tako da prisutnost određenog tipa receptora i lokalna koncentracija histamina određuju dominantni tkivni odgovor na histamin. (Panula i sur., 2015)

Histaminski receptori su metabotropni - pripadaju velikoj obitelji receptora spregnutih s G-proteinima (membranski receptori sa sedam transmembranskih domena koji prenose signale do unutarstaničnih ciljeva preko G-proteina). (Selbach i sur., 2005; Katzung, 2011) To je ujedno i najveća obitelj membranskih receptora u ljudskom genomu, a svi, uključujući i histaminske receptore, imaju zajedničku građu koja obuhvaća ekstracelularni N-terminalni kraj, intracelularni C-terminalni kraj i sedam transmembranskih heliksa međusobno povezanih trima intracelularnim i trima ekstracelularnim petljama. (Panula i sur., 2015) Međutim, iako slične osnovne strukture, histaminski se receptori bitno razlikuju prema aminokiselinskom slijedu, pa su tako H<sub>1</sub>- i H<sub>2</sub>- receptori sličniji muskarinskim i 5HT<sub>1</sub>-receptorima nego što su međusobno homologni, dok H<sub>3</sub>- i H<sub>4</sub>-receptori imaju 40% homologije. (Katzung, 2011)

Mnogi članovi obitelji receptora spregnutih s G-proteinima pa tako i histaminski receptori imaju konstitutivnu aktivnost koja podrazumijeva mogućnost signalizacije u odsutnosti liganda. Smatra se da spontana signalizacija proizlazi iz konformacijske dinamike proteina, tj. iz ravnoteže između aktivnog i neaktivnog stanja. Ravnoteža može biti promijenjena uslijed mutacija gena koji kodiraju za receptore, npr. u nekim nasljeđenim bolestima ili uslijed djelovanja liganada na receptore - agonista, koji pomiču ravnotežu prema aktivnom stanju, dok inverzni agonisti favoriziraju inaktivnu konformaciju pa je tako većina poznatih antagonista reklasificirana u inverzne agoniste. (Panula i sur., 2015) Nadalje, jedna molekula može biti agonist na jednom tipu receptora za histamin, a antagonist na drugom, pa je tako primjerice klobenpropit agonist H<sub>4</sub>-receptora i antagonist ili inverzni agonist H<sub>3</sub>-receptora.

(Katzung, 2011) Uz konstitutivnu aktivnost, dodatna karakteristika većine receptora spregnutih s G-proteinima je sposobnost oligomerizacije, ali nejasno je u kojim se uvjetima ona događa i koje je funkcionalno značenje nastalih oligomera. (Panula i sur., 2015)

Tablica 1. Histaminski receptori (prilagođeno prema Simons i Simons, 2011)

	Signalizacija	Ekspresija	Primjeri lijekova	Klinička primjena/potencijalna primjena
<b>H<sub>1</sub>-receptor</b>	vezanje na Gq/G <sub>11</sub> protein i aktivacija fosfolipaze C	SŽS neuroni, stanice glatkih mišića (kardiovaskularni, respiratorni i gastrointestinalni sustav), neutrofili, eozinofili, monociti, makrofagi, dendritičke stanice, B- i T-limfociti, endotelne stanice, epitelne stanice	klorfeniramin, difenhidramin, hidroksizin, cetirizin, desloratadin, feksofenadin, levocetirizin, loratadin i 40 ostalih predstavnika	alergijski rinitis, konjunktivitis, urtikarija; koriste se u mnogim drugim alergijskim i nealergijskim bolestima uključujući bolesti SŽS-a
<b>H<sub>2</sub>-receptor</b>	vezanja na Gs protein i aktivacija adenilil ciklaze i povećanje cAMP-a	parijetalne stanice želuca, glatki mišići, SŽS, kardiovaskularni sustav, neutrofili, eozinofili, monociti, makrofagi, dendritičke stanice, B- i T-limfociti, endotelne i epitelne stanice	cimetidin, ranitidin, famotidin, nizatidin	želučani ulkus, gastroezofagealna refluksna bolest
<b>H<sub>3</sub>-receptor</b>	vezanje na Gi/o protein i inhibicija adenilil ciklaze i smanjenje cAMP-a	SŽS, periferni neuroni, kardiovaskularni sustav, pluća, monociti, eozinofili, endotelne stanice	trenutno nema odobrenih lijekova za primjenu	potencijalna uporaba kod alergijskog rinitisa i neuroloških poremećaja kao što je Alzheimerova bolest, ADHD, shizofrenija, epilepsija, narkolepsija, neuropatska bol, pretilost
<b>H<sub>4</sub>-receptor</b>	vezanje na Gi/o protein i inhibicija adenilil ciklaze i smanjenje cAMP-a	neutrofili, eozinofili, monociti, dendritičke stanice, Langerhansove stanice, T-limfociti, bazofili, mastociti, fibroblasti, koštana srž, endokrine stanice, SŽS	trenutno nema odobrenih lijekova za primjenu	potencijalna uporaba kod alergijskog rinitisa, atopijskog dermatitisa i ekcema, astme i drugih kroničnih upalnih i autoimunih bolesti

### 1.3.1. H<sub>1</sub>-receptori

Gen koji kodira za H<sub>1</sub>-receptor, protein od 487 aminokiselina i molekulske mase od 56 kDa, je kod ljudi smješten na kromosomu 3p25. Odsutnost introna u genu objašnjava postojanje samo jedne vrste receptorskog proteina bez varijanti koje su posljedice izrezivanja introna. (Church i Church, 2011; Selbach i sur., 2005) H<sub>1</sub>-receptor je jedini u obitelji histaminskih receptora s poznatom kristalografskom strukturom koja se može iskoristiti kao model u daljnjem razvoju novih blokatora, kao i u razumijevanju aktivacijskih-inaktivacijskih mehanizama na molekularnoj razini. (Baronio i sur., 2014)

#### *Distribucija*

Prvo se mislilo da su H<sub>1</sub>-receptori strogo ograničeni na stanice vaskularnog endotela i glatkih mišića, ali sada se zna da su prisutni i u neuronima u tuberomamilarnoj jezgri hipotalamusa gdje djeluju kao autoreceptori sprječavajući daljnje otpuštanje histamina. (Shahid i sur., 2010)

#### *Signalni mehanizam*

Temeljni signalni mehanizam H<sub>1</sub>-receptora u većini sustava uključuje aktivaciju G<sub>q/11</sub> proteina i njegove efektorne fosfolipaze C s posljedičnim povećanjem inozitol-1,4,5-trifosfata (IP<sub>3</sub>) i unutarstaničnih razina kalcijevih iona. Također je moguća aktivacija malih G proteina - Rac i RhoA. (Monczor i Fernandez, 2016) U nekim sustavima signalizacija je moguća putem Gi/o proteina. Aktivacijom fosfolipaze C zapravo dolazi do hidrolize fosfatidil-inozitol-4,5-bisfosfata (PIP<sub>2</sub>) koji je dio stanične membrane, a smješten je u unutarnjem dijelu fosfolipidnog dvosloja. Produkti hidrolize su diacilglicerol i inozitol-1,4,5-trifosfat (IP<sub>3</sub>) koji stimuliraju različite nizvodne signalne putove (protein kinazu C, odnosno mobilizaciju Ca<sup>2+</sup>). Diacilglicerol ostaje povezan za staničnu membranu i aktivira protein-serin/treonin kinaze koje pripadaju porodici protein-kinaza C, od kojih mnoge sudjeluju u regulaciji staničnog rasta i diferencijacije. IP<sub>3</sub> je mali polarni glasnik koji povećava otpuštanje Ca<sup>2+</sup> iz unutarstaničnih spremnika, tj. iz endoplazmatskog retikula, nakon što se veže za Ca<sup>2+</sup>-kanale koji su regulirani ligandom. Unutarstanična razina Ca<sup>2+</sup> na taj način raste na približno 1 μM što utječe na aktivnost različitih ciljnih protein-kinaza i fosfataza. (Cooper i Hausman, 2010) Histamin potiče stvaranje inozitol fosfata u mozgu, dišnim putovima, intestinalnim i vaskularnim glatkim mišićima. (Esch i Leurs, 2008) Pretpostavlja se da je nikotinamid adenin dinukleotid fosfat (NADP) potencijalni sekundarni glasnik u otpuštanju kalcija iz kiselih

odjeljaka nalik lizosomu, koji su funkcionalno povezani s endoplazmatskim retikulom preko H<sub>1</sub>-receptora u endotelnim stanicama. (Panula i sur., 2015)

H<sub>1</sub>-receptori također posreduju u stvaranju arahidonske kiseline, dušik (II) oksida (NO) i cikličkog GMP jer putem Gi/Go aktiviraju fosfolipazu A<sub>2</sub>, dok su NO-sintaza i gvanil ciklaza ovisne o kalciju. Smatra se da je NO-sintaza uključena u histaminom induciranu supresiju glutamatnih AMPA receptora u supraoptičkim neuronima hipotalamusa. Stimulacija H<sub>1</sub>-receptora povisuje transkripciju endotelne NO-sintaze u ljudskim vaskularnim stanicama putem signalnog puta protein kinaze II ovisne o Ca<sup>2+</sup> /kalmodulinu, što u normalnim uvjetima djeluje protektivno, za razliku od uvjeta oksidativnog stresa kada endotelna NO-sintaza može proizvoditi reaktivne kisikove specije na štetu NO. (Panula i sur., 2015) Inače, kalmodulin je jedan od glavnih proteina koji veže Ca<sup>2+</sup> i posreduje njegove učinke, a aktivira se kada se citoplazmatska koncentracija Ca<sup>2+</sup> poveća na približno 0,5 μM. Nastali kompleks Ca<sup>2+</sup>/kalmodulin veže se za različite proteine, uključujući protein-kinaze. Histamin putem H<sub>1</sub>-receptora povećava proizvodnju endotelnog NO te djeluje vazodilatatorno, dok u aterosklerotičnim koronarnim arterijama djeluje kao vazokonstriktor. (Cooper i Hausman, 2010; Panula i sur., 2015)

U mozgu sisavaca, nadbubrežnim žljezdama te jajnim stanicama kineskog hrčka H<sub>1</sub>-receptori mogu stimulirati adenilil ciklazu, što dovodi do intracelularne proizvodnje cAMP-a. (Monczor i Fernandez, 2016)

Poznato je kako histamin aktivacijom H<sub>1</sub>-receptora utječe i na kontrolu stanične proliferacije budući da se povezivanjem H<sub>1</sub>-receptora i Gq-proteina aktivira fosfolipaza C koja dovodi do aktivacije malih RhoA i Rac GTPaza, a općenito Rho GTPaze imaju različite uloge u kontroli stanične proliferacije. (Panula i sur., 2015)

Štoviše, u različitim tipovima stanica moguća je aktivacija β-katenina nizvodno od H<sub>1</sub>-receptora. (Panula i sur., 2015)

Osim signalnih putova koji su potaknuti vezanjem liganada, H<sub>1</sub>-receptori pokazuju veliku sponatnu aktivnost u odsutnosti agonista. Konstitutivna aktivnost očituje se u proizvodnji inozitol fosfata te utjecaju na gensku ekspresiju pod kontrolom nuklearnog faktora NFκB. (Panula i sur., 2015)

### *Učinci*

Najpoznatiji učinci posredovani H<sub>1</sub>-receptorima su bronhokonstrikcija i kontrakcija crijeva. (Skidgel i sur., 2011) Međutim, H<sub>1</sub>-receptore moguće je povezati s nocicepcijom, razvojem neurodegenerativnih poremećaja te stresom inducirane hipertenzije. Također, H<sub>1</sub>-receptore povezujemo s ulogom histaminskog sustava u cirkadijanom ritmu i regulaciji budnosti. (Monczor i Fernandez, 2016; Shahid i sur., 2010)

### **1.3.2. H<sub>2</sub>-receptori**

H<sub>2</sub>-receptor kod ljudi protein je od 359 aminokiselina i molekulske mase 40 kDa, a kodiran je genom smještenim na kromosomu 5q35.5. Aminokiselinski slijed H<sub>2</sub>-receptora kod ljudi homologan je u velikoj mjeri (83-95%) sa slijedom kod zamoraca, miševa, štakora i pasa. (Selbach i sur., 2005) Pronađeno je nekoliko polimorfizama humanog receptorskog gena, a zanimljivo je da se jedna od mutacija gena povezuje sa shizofrenijom. (Monczor i Fernandez, 2016)

### *Distribucija*

H<sub>2</sub>-receptori nalaze se u gastričnoj mukozii, srčanom mišiću i mastocitima. (Shahid i sur., 2010)

### *Signalni mehanizam*

U većini tkiva u kojima je eksprimiran, H<sub>2</sub>-receptor se veže na G<sub>s</sub> protein koji na taj način aktivira stvaranje cikličkog AMP-a posredovano adenilil ciklazom. Općenito, H<sub>2</sub>-receptor ima visoku konstitutivnu aktivnost koja se očituje u o ligandu-neovisnoj proizvodnji cAMP-a. (Monczor i Fernandez, 2016)

Povišena razina unutarstaničnog cAMP-a aktivira protein kinazu A (PKA) i posljedično transkripcijski faktor CREB. (Selbach i sur., 2005) Inaktivni oblik protein kinaze A sastoji se od po dvije regulacijske (R) i dvije katalitičke (C) podjedinice. Vežanje cAMP-a za regulacijske podjedinice uzrokuje odvajanje i enzimsku aktivaciju katalitičkih podjedinica. Povišena razina cAMP-a također aktivira transkripciju specifičnih ciljnih gena koji sadržavaju regulacijske sljedove nazvane elementi odgovora na cAMP ili CRE. U ovom slučaju signal se prenosi iz citoplazme u jezgru preko katalitičke podjedinice protein kinaze A, koja može ući u

jezgru nakon odvajanja regulacijske podjedinice. Unutar jezgre protein kinaza A fosforilira transkripcijski faktor nazvan CREB te dovodi do aktivacije gena. Takva regulacija genske ekspresije pomoću cAMP-a ima važnu ulogu u kontroli proliferacije, preživljavanja i diferencijacije različitih stanica. (Cooper i Hausman, 2010)

Uz klasičnu signalizaciju putem Gs proteina, H<sub>2</sub>-receptor može se vezati za Gq/11 protein dovodeći do sinteze inozitol fosfata i posljedičnog porasta razine unutarstaničnog kalcija. Pretpostavlja se da se obje signalizacije mogu izvoditi istodobno, međutim sve ovisi o promatranom staničnom sustavu te različitim medijatorima unutar stanice koji utječu na aktivaciju receptora. Pokazano je također da stimulacija H<sub>2</sub>-receptora histaminom izaziva sintezu arahidonske kiseline i na taj način snažno inhibira fosfolipazu A<sub>2</sub>. Kontrola stanične proliferacije i genske ekspresije koja se odvija putem H<sub>2</sub>-receptora uključuje modulaciju signalnih kaskada koje su obično povezane s tirozin kinaznim receptorima poput ERK<sub>1/2</sub> (kinaze regulirane ekstracelularnim signalima) ili fosfoinozimid-3-kinazama. Također, histamin ili agonisti H<sub>2</sub>-receptora inhibiraju aktivnost NADPH-oksidaze, enzima odgovornog za proizvodnju reaktivnih kisikovih spojeva u mijeloidnim stanicama. (Monczor i Fernandez, 2016)

#### *Desenzitizacija H<sub>1</sub>- i H<sub>2</sub>-receptora*

Studije su pokazale da je receptorska kinaza povezana s G-proteinom - GRK-2 temeljna kinaza koja sudjeluje u desenzitizaciji obje skupine histaminskih receptora nakon njihove dugotrajne ili ponavljane stimulacije. Osim fosforilacije receptora s GRK-2, desenzitizacija H<sub>1</sub>- i H<sub>2</sub>-receptora također uključuje inaktivaciju regulatora signalne domene G-proteina s kojim je povezana receptorska kinaza GRK-2. Nakon fosforilacije receptora, oni se internaliziraju u klatrinom obložene vezikule mehanizmom ovisnim o djelovanju arestina i/ili dinamina i ponovno se recikliraju na staničnoj površini ili razgrađuju u lizosomima. Iako je opseg internalizacije H<sub>2</sub>-receptora induciran inverznim agonistima sličan endocitozi posredovanoj pravim agonistom, razlika je u tome što je taj proces uslijed djelovanja inverznih agonista neovisan o GRK fosforilaciji. (Monczor i Fernandez, 2016)

#### *Uloge*

Najpoznatija uloga H<sub>2</sub>-receptora je regulacija gastičke sekrecije, međutim uočena je njihova uloga u patofiziologiji kardiovaskularnih bolesti budući da su visoke koncentracije histamina izmjerene u srčanom tkivu gdje ostvaruje pozitivni inotropni učinak. H<sub>2</sub>-receptori također se

potencijalno mogu iskoristiti u regulaciji šećerne bolesti, kod infekcija te kolorektalnog karcinoma. (Monczor i Fernandez, 2016)

### **1.3.3. H<sub>3</sub>-receptori**

Gen na kromosomu 20q13.33 kodira za H<sub>3</sub>-receptor – peptid od 445 aminokiselina i molekulske mase 70 kDa. U odnosu na H<sub>1</sub>- i H<sub>2</sub>-receptore, postoji velik broj izoformi H<sub>3</sub>-receptora s različitom tkivnom distribucijom, što je posljedica alternativnih prekrajanja gena koji sadrže dva ili tri introna. (Selbach i sur., 2005)

#### *Distribucija*

H<sub>3</sub>-receptori distribuirani su u središnjem živčanom sustavu te manje u perifernom živčanom sustavu, želučanoj mukozii i bronhijalnim glatkim mišićima. (Shahid i sur., 2010) U SŽS-u nalazi se u bazalnim ganglijima, hipokampusu i kortikalnim područjima mozga. (Esch i Leurs, 2008)

#### *Signalni mehanizam*

H<sub>3</sub>-receptor (presinaptički autoreceptor) regulira sintezu i otpuštanje histamina na način da je inhibira, a također ima regulatornu ulogu u otpuštanju drugih neurotransmitora kao što su dopamin, noradrenalin i serotonin. Putem aktivacije Gi/o proteina modulira aktivnost adenilil ciklaze te dovodi do inhibicije neurotransmisije u središnjim i perifernim tkivima. (Monczor i sur., 2016) Usljed snižene razine cAMP-a onemogućena je transkripcija gena koji su ovisni o CREB-u. Aktivirani Gi/o također rezultira djelovanjem protein kinaze aktivirane mitogenom (MAPK). Moguća je i aktivacija fosfoinozimid-3-kinaze (PI<sub>3</sub>K) koja aktivira i fosforilira protein kinazu B i pritom inhibira aktivnost glikogen sintaze kinaze-3β, glavne kinaze u mozgu koja je povezana s nekim bolestima, primjerice Alzheimerovom bolesti. (Panula i sur. 2015) Nadalje, aktivirani Gi/o dovodi do djelovanja fosfolipaze A<sub>2</sub> i sinteze arahidonske kiseline, smanjenja unutarstanične razine kalcija kroz naponom regulirane ionske kanale i inhibicije Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> izmjenjivača. (Esch i Leurs, 2008)

Konstitutivna aktivnost H<sub>3</sub>-receptora dovodi do povećanog otpuštanja arahidonske kiseline i inhibicije otpuštanja neurotransmitora in vivo. (Panula i sur., 2015)

### *Uloge*

Osim temeljne fiziološke uloge H<sub>3</sub>-receptora u regulaciji neurotransmije, preko ovog receptora histamin posredno modulira funkciju drugih neurotransmitorskih sustava pa se trenutno provode klinička ispitivanja liganada tog receptora za različita stanja, među ostalim za debljinu, narkolepsiju, demenciju i migrenu. (Esch i Leurs, 2008) Također su H<sub>3</sub>-receptori prepoznati kao terapijska meta kod neuropatske boli, shizofrenije, Alzheimerove i Parkinsonove bolesti. (Monczor i sur., 2016)

### **1.3.4. H<sub>4</sub>-receptori**

Gen koji kodira za H<sub>4</sub>-receptor smješten je na kromosomu 18q11.2 i do danas su poznate dvije izoforme H<sub>4</sub>-receptora. H<sub>4</sub>-receptori donekle dijele sličnost s H<sub>3</sub>-receptorima (31% na razini proteina, 54% u transmembranskoj domeni). (Esch i Leurs, 2008)

### *Distribucija*

H<sub>4</sub>-receptori nalaze se u koštanoj srži, bazofilima, timusu, slezeni, tankom i debelom crijevu. (Shahid i sur., 2010)

### *Signalni mehanizam*

H<sub>4</sub>-receptor većinom se veže na Gi/o proteine pri čemu smanjuje proizvodnju cAMP-a i posljedično smanjuje gensku transkripciju koja je regulirana CREB-om. Također, potiče signalne putove u kojima je uključen mitogenom aktiviran protein (MAP). Pokazana je i konstitutivna aktivnost H<sub>4</sub>-receptora. Dodatno, Gβ/γ podjedinica Gi/o proteina aktivira fosfolipazu C i pri tome povisuje koncentraciju kalcija. (Esch i Leurs, 2008)

### *Uloge*

H<sub>4</sub>-receptor ima značajnu ulogu u kemotaksiji stanica koje su povezane s imunskim i upalnim odgovorima. U mastocitima i eozinofilima signalni mehanizam koji rezultira povišenom razinom kalcija povezuje se s kemotaksijom. H<sub>4</sub>-receptori u pretkliničkoj su fazi istraživanja kako bi se otkrila njihova uloga u patofiziologiji alergijskih reakcija, astme, kroničnih upalnih bolesti kao što su upalna bolest crijeva i reumatoidni artritis. H<sub>4</sub>-receptor također je uključen u progresiju raka crijeva te je povezan s pojavom pruritusa. (Esch i Leurs, 2008)



### 1.3.5. Utjecaj na signalizaciju drugih receptora

H<sub>1</sub>- i H<sub>2</sub>-receptori utječu na signalizaciju drugih receptora koji su povezani s G-proteinima, a imaju iste signalne putove unutar stanice kao histaminski receptori. Primjer je H<sub>1</sub>-ligand mepiramin koji interferira sa signalizacijom receptora za ATP koji je povezan s Gq-proteinom, te H<sub>2</sub>-ligand tiotidin koji utječe na signalizaciju receptora koji su povezani s Gs-proteinom poput  $\beta$ -adrenergičkih receptora, kalcitoninskih te receptora za prostaglandin E<sub>2</sub>. (Monczor i Fernandez, 2016)

Nekoliko je studija pokazalo kako histamin i blokatori njegovog djelovanja mogu potencirati djelovanje preko glukokortikoidnih receptora. Kada su H<sub>1</sub>-receptori stimulirani histaminom, pokreću se dva procesa. S jedne strane, G $\alpha$ /PLC signalizacija inhibira odgovor glukokortikoidnih receptora na deksametazon, dok G $\beta\gamma$  dimer pojačava odgovor glukokortikoidnih receptora na deksametazon što je posredovano fosforilacijom receptora putem Jan-kinaze. Ravnoteža između ova dva procesa konačno rezultira aktivacijom glukokortikoidnih receptora. Inverzni agonisti snažno inhibiraju G $\alpha$ /PLC signalizaciju te dovode do pojačanog odgovora glukokortikoidnih receptora na deksametazon. Ovo je paradoksalni učinak u kojem se antihistaminici ponašaju kao parcijalni agonisti. (Monczor i Fernandez, 2016)

### 1.4. Učinci histamina na organske sustave i tkiva

Histamin ima snažane učinke na glatke mišiće, srčani mišić, na određene endotelne i živčane stanice, sekretorne stanice želuca i na upalne stanice. (Katzung, 2011) Disfunkcija histaminskog sustava veže se uz poremećaje spavanja, hranjenja i metabolički sindrom, uz pojavu boli i svrbeža, neurogenu upalu, ozljede mozga i glavobolju, encefalopatiju, poremećaje kretanja te poremećaje raspoloženja - shizofreniju, depresiju, te uz demenciju, vestibularne poremećaje, epilepsiju, ovisnost i kompulzivno ponašanje. (Selbach i sur., 2005)

#### *Živčani sustav*

Histamin je snažan stimulator osjetljivih živčanih završetaka, posebno onih koji sudjeluju u nocicepciji i posredovanju svrbeži. Ovaj učinak posredovan H<sub>1</sub>-receptorima važna je komponenta razvoja urtikarije i reakcija na ubode kukaca i koprive. U miševa, a vjerojatno i ljudi, H<sub>1</sub>-receptori moduliraju respiracijske neurone odgovorne za signaliziranje kod udaha i

izdaha. Presinaptički H<sub>3</sub>-receptori imaju važnu ulogu u moduliranju otpuštanja nekoliko neurotransmitora u živčanom sustavu pa tako H<sub>3</sub>-agonisti smanjuju otpuštanje acetilkolina,aminskih i peptidnih neurotransmitora u različitim područjima mozga i u perifernim živcima. (Katzung, 2011)

#### *Kardiovaskularni sustav*

Kod ljudi jednokratna primjena ili infuzija histamina snizuje sistolički i dijastolički krvni tlak uslijed vazodilatacijskog djelovanja na arteriole i prekapilarne sfinktere što može dovesti i do crvenila, glavobolje i osjećaja topline. Vazodilatacija izazvana malom dozom histamina posljedica je aktivacije H<sub>1</sub>-receptora, a posredovana je prvenstveno oslobađanjem NO iz endotela. Veće doze histamina aktiviraju H<sub>2</sub>-receptore i dovode do nakupljanja cAMP-a te izravno šire krvne žile i stimuliraju srce. Izravni učinci histamina na srce uključuju i povećanje kontraktilnosti i ubrzanje frekvencije sinus-atrijskog čvora, a ti su učinci posredovani prvenstveno H<sub>2</sub>-receptorima. Histamin u čovjeka može smanjiti kontraktilnost atrijskog mišića, a učinak je posljedica aktivacije H<sub>1</sub>-receptora. Neki od kardiovaskularnih znakova i simptoma anafilaktičke reakcije dijelom nastaju zbog otpuštanja i djelovanja histamina. Histaminom izazvan edem rezultat je djelovanja na H<sub>1</sub>-receptore u mikrocirkulaciji, posebno na postkapilarne krvne žile. Učinak je vezan uz razdvajanje endotelnih stanica krvnih žila u koži što omogućuje ekstravazaciju tekućine i malih molekula u perivaskularni prostor. Taj je učinak vezan uz pojavu urtikarije (koprivnjače). (Katzung, 2011)

#### *Glatki mišići bronha*

Kod ljudi i zamoraca histamin izaziva bronhokonstrikciju posredovanu H<sub>1</sub>-receptorima, dok neke životinje poput kunića razviju bronhodilataciju što upućuje na dominaciju H<sub>2</sub>-receptora u njihovim dišnim putovima. Bronhokonstrikcija kod zamoraca može biti smrtonosna, dok kod ljudi s normalnim dišnim putovima, bronhokonstrikcija nakon malih doza histamina nije značajna. Bolesnici s astmom vrlo su osjetljivi na histamin budući da je kod njih bronhokonstrikcija vjerojatno posljedica opće hiperreaktivnosti bronhalnih glatkih mišića neurogenog podrijetla budući da pretjerano reagiraju na različite podražaje. Dokaz leži u činjenici da se odgovor na histamin može blokirati i blokatorima autonomnih ganglija, baš kao i antagonistima H<sub>1</sub>-receptora. U praksi se više koristi test provokacije metakolinom, iako male doze udahnutog histamina mogu biti od koristi u dijagnostici bronhalne hiperreaktivnosti u bolesnika sa sumnjom na astmu ili cističnu fibrozu. (Katzung, 2011)

Naime, metakolin je neselektivan agonist muskarinskih receptora putem kojih ostvaruje učinak na parasimpatički živčani sustav. Prema kemijskoj strukturi kvarterni je amonijev spoj sličan acetilkolinu, međutim zbog steričke zaštite esterske veze otporniji je na hidrolizu posredovanu acetilkolineseterazom zbog čega ostavlja dulje vrijeme djelovanja. (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/methacholine#section=Top>)

#### *Glatki mišići probavnog sustava*

Histamin kontrahira crijevne glatke mišiće, međutim ljudsko crijevo nije tako osjetljivo kao tanko crijevo zamoraca čija je kontrakcija standardni test za histamin. Velika doza histamina u ljudi može uzrokovati proljev posredovanjem H<sub>1</sub>-receptora. (Katzung, 2011)

#### *Ostali organi s glatkim mišićima*

U ljudi histamin ima neznatni utjecaj na glatke mišiće oka i urogenitalnog trakta. Međutim, u trudnica koje pate od anafilaktičke reakcije može doći do pobačaja zbog kontrakcija maternice izazvanih histaminom. U nekih je životinjskih vrsta osjetljivost maternice takva da se ovaj model rabi kao biotest za histamin. (Katzung, 2011)

#### *Sekretorna tkiva*

Histamin je odavno poznat kao snažan stimulans izlučivanja želučane kiseline te u manjoj mjeri želučanog pepsina i intrinzičnog faktora, što ostvaruje putem H<sub>2</sub>-receptora. Također potiče sekreciju u tankom i debelom crijevu. Nasuprot tomu, H<sub>3</sub>-selektivni agonisti u nekih životinjskih vrsta inhibiraju izlučivanje kiseline stimulirane hranom ili pentagastrinom. U uobičajenim koncentracijama, histamin ima znatno manji utjecaj na aktivnost drugih žljezdanih tkiva, dok vrlo visoke koncentracije mogu izazvati sekreciju iz srži nadbubrežne žlijezde. (Katzung, 2011)

#### *Metabolički učinci*

Novija istraživanja na miševima s utišanim genom (engl. *knock-out*) za H<sub>3</sub>-receptor pokazuju da odsutnost tog receptora rezultira povećanim unosom hrane, smanjenom potrošnjom energije i preti lošću te povišenom razinom inzulina i leptina u krvi, a imaju li H<sub>3</sub>-receptori slično djelovanje kod ljudi predmet je intenzivnih istraživanja. (Katzung, 2011)

## *Koža*

Tipični odgovor kože na intradermalnu injekciju histamina obuhvaća crvenu točku na mjestu iniciranja, edem i crvenilo. U spomenuti učinak uključene su tri vrste stanica: glatke mišićne stanice mikrocirkulacije, stanice endotela kapilara ili venula i senzorički živčani završeci. Na mjestu uboda pojavljuje se crvena točka zbog širenja malih krvnih žila. Oko točke pojavljuje se edem koji je okružen crvenim područjem nepravilnog oblika. Smatra se da je crvenilo posljedica aksonskog refleksa, a ove učinke obično prati osjećaj svrbeži. Slični lokalni učinci mogu se postići iniciranjem tvari koje oslobađaju histamin (tvar 48/80, morfin itd.) ili intradermalnom primjenom odgovarajućih antigena na kožu senzibilirane osobe. Premda se većina tih lokalnih učinaka može spriječiti lijekovima koji blokiraju H<sub>1</sub>-receptore, H<sub>2</sub>- i H<sub>3</sub>-receptori također mogu biti uključeni u ovu reakciju. (Katzung, 2011)

### *Ostali učinci vjerojatno posredovani receptorima za histamin*

Osim stimulacije perifernih živčanih završetaka putem H<sub>1</sub>- i H<sub>3</sub>-receptora, histamin može imati ulogu i u transmisiji bolnih signala u središnjem živčanom sustavu. Dokazano je da burimamid, blokator H<sub>2</sub>-receptora i njegovi noviji analozi bez učinaka na H<sub>1</sub>-, H<sub>2</sub>- ili H<sub>3</sub>-receptore imaju analgetsko djelovanje kada se primjene izravno u središnji živčani sustav glodavaca. Izazivaju analgeziju koja je usporediva s analgezijom izazvanom opioidima, ali bez pojave tolerancije, respiracijske depresije i konstipacije. (Katzung, 2011)

Povišene razine histamina prisutne su u bronhoalveolarnoj tekućini pacijenata s alergijskom astmom što negativno korelira s funkcijom dišnih putova. Povišene koncentracije histamina također su nađene u koži i plazmi osoba s atopijskim dermatitisom te psorijazom kože, u plazmi i sinovijalnoj tekućini kod reumatoidnog artritisa te plazmi bolesnika s psorijatičnim artritisom. (Thurmond i sur., 2008)

## 2. OBRAZLOŽENJE TEME

Histaminski sustav je uključen u regulacije velikog broja fizioloških učinaka, kao i patofizioloških procesa, kao što su izlučivanje želučane kiseline, neurotransmisija i imunomodulacija, te neposredne alergijske reakcije i upala. Postignut je značajan napredak u razumijevanju stanične funkcije histaminskih H<sub>1</sub>- i H<sub>2</sub>-receptora pa je u skladu s time ostvaren značajan uspjeh lijekova koji svoje terapijske učinke ostvaruju blokadom tih receptora. Ti se lijekovi danas primjenjuju u liječenju čestih medicinskih stanja, kao što su alergijske reakcije i bolesti koje su posljedica povećane sekrecije želučane kiseline poput gastroezofagealne refluksne bolesti i ulkusa. Dodatno je identifikacija histaminskih H<sub>3</sub>- i H<sub>4</sub>-receptora otvorila nova područja za istraživanje fiziološke uloge histaminskog sustava te razvoj novih generacija lijekova.

Ovaj diplomski rad daje pregled dostupnih informacija o histaminskom sustavu, od njegovog otkrića, fiziološke uloge, značenja u različitim patofiziološkim procesima, do fiziološke i farmakološke karakterizacije histaminskih receptora.

### 3. MATERIJALI I METODE

Za potrebe ovog teorijskog diplomskog rada korišteni su udžbenici iz područja fiziologije, patofiziologije i farmakologije, te stručna i znanstvena literatura do koje se došlo pretraživanjem bibliografskih baza poput Pubmeda i Scopusa. Također su pregledavane mrežne stranice različitih europskih i svjetskih udruženja poput mrežnih stranica Svjetskog farmakološkog udruženja (IUPHAR).

U bibliografskim bazama pretraživanje znanstvenih i stručnih članaka temeljeno je na ključnim riječima i njihovim kombinacijama: *histamine, histamine receptors, antagonist, inverse agonist, antihistamines, H<sub>1</sub>-antagonists, H<sub>2</sub>-blockers, H<sub>3</sub>-blockers, H<sub>4</sub>-blockers, inhibitors of histamine release, therapy.*

## 4. REZULTATI I RASPRAVA

### 4.1. Antagonisti H<sub>1</sub>-receptora

Antagonisti H<sub>1</sub>-receptora, tj. H<sub>1</sub>-antihistaminici predstavljaju najkorišteniju skupinu lijekova za liječenje alergija. To je velika skupina s više od 45 spojeva koji su sintetizirani tijekom vremena, a od kojih se neki i dalje koriste u terapiji. (Simons i Simons, 2011)

#### 4.1.1. Podjela

H<sub>1</sub>-antihistaminici najčešće su podijeljeni u dvije skupine (prva i druga generacija) s obzirom na vrijeme dolaska na tržište; međutim, među njima postoje bitne farmakološke razlike (Tablica 2). Pripadnici prve generacije lako prolaze krvno-moždanu barijeru i zauzimaju H<sub>1</sub>-receptore smještene na postsinaptičkim membranama histaminskih neurona u SŽS-u. (Simons i Simons, 2011) Mogućnost prijelaza krvno-moždane barijere zbog čega dolazi do utjecaja na histaminsku transmisiju ujedno je i najveći nedostatak prve generacije, budući da je histamin vrlo važan neurotransmiter u ljudskom mozgu u kojem se nalazi otprilike 64 000 neurona smještenih u tuberomamilarnoj jezgri koji su odgovorni za proizvodnju i lučenje histamina. Izlučeni histamin stimulira H<sub>1</sub>-receptore u različitim dijelovima mozga, malog mozga, stražnje hipofize i kralježnične moždine pridonoseći budnosti u cirkadijanom ritmu, povećanoj sposobnosti učenja i pamćenja, održavanju ravnoteže elektrolita, osjećaju sitosti, kontroli tjelesne temperature i kardiovaskularnog sustava te posreduju u otpuštanju adrenokortikotropnog hormona i β-endorfina iz hipofize uslijed stresa. (Church i Church, 2011) H<sub>1</sub>-antihistaminici dijele kemijska obilježja s kolinergičkim muskarinskim antagonistima, nekim lijekovima iz skupine antipsihotika i antihipertenziva, zbog čega imaju nisku razinu receptorske selektivnosti pa često djeluju na receptore drugih biološki aktivnih amina uzrokujući antimuskarinske, anti-α-adrenergičke i antiserotoninske učinke. (Church i Church, 2011)

Tablica 2. Podjela H<sub>1</sub>-antihistaminika (prilagođeno prema Simons i Simons., 2011)

Kemijska skupina	Prva (stara) generacija	Druga (nova) generacija
<b>Alkilamini</b>	bromfeniramin, klorfeniramin, deksklorfeniramin, dimetinden*, feniramin, tiprolidin	akrivastin
<b>Piperazini</b>	buklizin, ciklizin, hidroksizin, meklizin, oksatomid	cetirizin*, levocetirizin*
<b>Piperidini</b>	azatadin, ciproheptadin, difenilpralin, ketotifen*	astemizol, bepotastin, bilastin*, desloratadin*, ebastin, feksofenadin*, levokabastin, loratadin*, mizolastin, rupatadin*, terfenadin, alkaftadin
<b>Etanolamini</b>	karbinoksamin, klemastin, dimenhidrinat*, difenhidramin*, doksilamin, feniltoloksamin	-
<b>Etilendiamini</b>	antazolin, kloropiramin*, tripelenamin	-
<b>Fenotiazini</b>	metdilazin, prometazin	-
<b>Ostali</b>	doksepin	azelastin*, emedastin, epinastin, olopatadin*

*\*lijekovi registrirani na tržištu u RH (sistemske antihistaminici: dimenhidrinat, difenhidramin, dimetinden, kloropiramin, cetirizin, levocetirizin, loratadin, desloratadin, feksofenadin, bilastin, rupatadin; lokalni antihistaminici: ketotifen, azelastin, olopatadin, kloropiramin, dimetinden)*

Veliki je napredak u razvoju antihistaminika ostvaren 1980. godine uvođenjem druge generacije H<sub>1</sub>-antihistaminika na tržište koji zbog ograničenog prolaska kroz krvno-moždanu barijeru imaju manje središnjih učinaka, posebice sedacije. Osim toga, visoko su selektivni prema H<sub>1</sub>-receptorima te su bez antikolinergičkih nuspojava. (Church i Church, 2011)

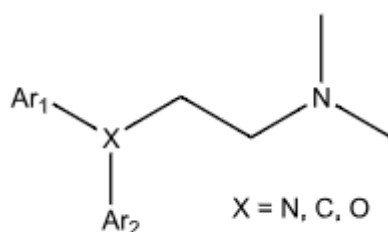
#### 4.1.2. Farmakodinamika

Brojne provedene farmakodinamičke studije na zdravim dobrovoljcima i osobama različitih dobnih skupina daju klinički relevantne informacije o početku, opsegu i dužini djelovanja H<sub>1</sub>-antihistaminika. (Simons i Simons, 2011) Međutim, za većinu H<sub>1</sub>-antihistaminika prve generacije nisu dostupne farmakokinetičke i farmakodinamičke informacije kod zdravih odraslih osoba, starijih osoba, djece, dojenčadi i osjetljivih skupina bolesnika te je provedeno



svoga nekoliko studija u kojima su se ispitivale interakcije s drugim lijekovima. (Simons i Simons, 2011)

Svi dostupni antagonisti histaminskih H<sub>1</sub>-receptora kompetitivni su reverzibilni inhibitori interakcije histamina s H<sub>1</sub>-receptorima. Većina antagonista ima, poput histamina, supstituirani etilaminski dio, ali za razliku od histamina koji ima primarnu amino skupinu i jedan aromatski prsten, oni uglavnom imaju tercijarnu amino skupinu vezanu lancem od dva do tri atoma na dva aromatska supstituenta u skladu s općom formulom (Slika 3), pri čemu je Ar aril, X-atom dušika, ugljika ili kisika, a veže se na β-aminoetilsku stranu lanca. Ponekad dva aromatska prstena mogu biti premoštena kao kod tricikličkih derivata ili etilamin može biti dio strukture prstena. (Skidgel i sur., 2011)



Slika 3. Opća formula H<sub>1</sub>-antihistaminika (prilagođeno prema Skidgel i sur., 2011)

Učinkovitost H<sub>1</sub>-antihistaminika određena je afinitetom lijekova za H<sub>1</sub>-receptore te njihovom koncentracijom na mjestu H<sub>1</sub>-receptora. Afinitet H<sub>1</sub>-antihistaminika proučavan je u pretkliničkim studijama pri čemu je desloratadin najpotentniji, a slijede ga levocetirizin i feksofenadin. U obzir treba uzeti utjecaj temperature, pH te fiziološke i patološke uvjete pa se tako uslijed upale pH tikva mijenja sa 7,4 na 5,8 pri čemu afinitet feksofenadina i levocetirizina za receptor raste od dva do pet puta, dok se afinitet desloratadina ne mijenja. Budući da nedostaje podataka o koncentracijama H<sub>1</sub>-antihistaminika u ekstracelularnim tekućinama, najbolja neizravna procjena učinkovitosti dobiva se računanjem zauzeosti receptora prema sljedećoj formuli:

$$\text{Zauzetost receptora (\%)} = B_{\max} \times \frac{L}{L+K_i}$$

*B<sub>max</sub>* je maksimalan broj veznih mjesta, *L* je koncentracija slobodnog lijeka u plazmi, obično četiri sata nakon pojedinačne oralne doze, a *K<sub>i</sub>* ravnotežna konstanta inhibicije. Vrijednosti

izračunate za feksofenadin, levocetirizin i desloratadin su 95%, 90% i 71%, iz čega proizlazi visoka učinkovitost H<sub>1</sub>-antihistaminika. Međutim, iako je zauzetost receptora povezana s farmakodinamičkom aktivnosti, u kliničkoj praksi postoje značajne razlike. Kod alergijskog rinitisa sva tri lijeka jednako su učinkovita, dok kod kronične urtikarije kada je lokalna koncentracija histamina visoka, razlike su značajne i istraživanja su pokazala veću učinkovitost levocetirizina u odnosu na desloratadin. (Church i Church, 2011)

#### **4.1.3. Farmakokinetika**

Antagonisti H<sub>1</sub>-receptora dobro se apsorbiraju iz gastrointestinalnog trakta. Iznimka je feksofenadin čija je apsorpcija varijabilna zbog utjecaja aktivnih transportnih proteina. Nakon oralne primjene lijekova vršna plazmatska koncentracija postiže se unutar dva do tri sata, dok klinički učinak traje četiri do šest sati, iako postoje primjeri lijekova čije je trajanje i dulje. (Skidgel i sur., 2011) Faktori koji utječu na koncentraciju slobodnog lijeka, osim stupnja apsorpcije, su i vezanje lijeka na plazmatske proteine te prividni volumen distribucije. Vezanje lijeka na proteine plazme kreće se u rasponu od 65% za desloratadin do 90% za levocetirizin. Prividni volumen distribucije vjerojatno je najutjecajni faktor, a određen je plazmatskom koncentracijom lijeka nakon potpune tjelesne raspodjele. Za levocetirizin iznosi 0,4 L/kg, za feksofenadin 5,4-5,8 L/kg, a za desloratadin 49 L/kg. (Church i Church, 2011)

Difenhidramin kao jedan od predstavnika prve generacije H<sub>1</sub>-antagonista, nakon oralne primjene postiže maksimalnu koncentraciju u krvi unutar dva sata te se ta koncentracija održava sljedeća dva sata nakon čega eksponencijalno pada s poluvremenom eliminacije od četiri do osam sati. Vršne koncentracije H<sub>1</sub>-antagonista prve generacije vrlo brzo se postižu u koži te se održavaju i nakon smanjenja plazmatskih koncentracija lijeka. To ujedno objašnjava mogućnost inhibicije trostrukog odgovora uvjetovanog histaminom u koži i do 36 sati, zbog čega manje učestalo doziranje može biti dovoljno. Distribucija u organizmu vrlo je velika, uključujući i SŽS, dok je metabolizam prve generacije H<sub>1</sub>-antihistaminika općenito ekstenzivan te djeluju kao slabi induktori CYP enzima. Difenhidramin većinom se izlučuje u obliku metabolita urinom, iako se u maloj količini može izlučiti u nepromijenjenom obliku. Brzina eliminacije H<sub>1</sub>-antihistaminika prve generacije veća je kod djece u odnosu na odrasle, dok je sporija kod osoba s teškim jetrenim bolestima. Doksepin, triciklički antidepresiv, u odnosu na difenhidramin osamsto je puta potentniji i time predstavlja jednog od najmoćnijih

antihistaminika koji može biti učinkovit kod kronične urtikarije kada drugi antihistaminici ne pomažu te je također dostupan za topikalnu primjenu. (Skidgel i sur., 2011)

H<sub>1</sub>-antagonist druge generacije – loratadin apsorbira se vrlo brzo iz gastrointestinalnog trakta i metabolizira u jetri djelovanjem CYP enzima do aktivnog metabolita, pri čemu u kombinaciji s drugim lijekovima može doći do kompeticije za metabolizam putem CYP enzima. Astemizol i terfenadin, također H<sub>1</sub>-antagonisti druge generacije povučeni su s tržišta zbog izazivanja fatalne aritmije i *torsades de pointes* uslijed usporenog metabolizma zbog inhibicije CYP3A ili jetrenih bolesti. Povlačenje terfenadina potaknulo je razvoj njegovog aktivnog metabolita - feksofenadina koji nema navedene nuspojave terfenadina, ali zadržava antialergijska svojstva, bez sedativnog djelovanja. Desloratadin razvijen je po istom principu - kao aktivni metabolit loratadina. Feksofenadin, loratadin i cetirizin dobro se apsorbiraju i uglavnom izlučuju u nepromijenjenom obliku. Cetirizin i loratadin izlučuju se uglavnom urinom, dok se feksofenadin uglavnom izlučuje fecesom. (Skidgel i sur., 2011) Levocetirizin i feksofenadin najpotentniji su lijekovi kod ljudi. Međutim, levocetirizin može uzrokovati pospanost kod osjetljivih osoba, dok feksofenadin ima relativno kratko vrijeme djelovanja zbog čega može biti potrebno doziranje dva puta dnevno. Prednosti manje potentnog desloratadina su rijetko uzrokovanje posapanosti i dugo vrijeme djelovanja. (Church i Church, 2011)

#### **4.1.4. Klinička uporaba i nove mogućnosti**

Najpoznatija primjena H<sub>1</sub>-antihistaminika je kod alergijskih reakcija, ali također se primjenjuju i kod nealergijskih stanja. Pri tome, kod nekih stanja mogu biti lijekovi prvog izbora, posebice ako se provodi kronična terapija. (Simons i Simons, 2011)

##### *Alergijski rinitis*

Socio-ekonomski utjecaj alergijskog rinitisa na oboljele osobe, te povećani morbiditet uvelike su podcijenjeni. Oralni H<sub>1</sub>-antihistaminici druge generacije preveniraju i olakšavaju simptome kihanja, svrbeži i rinoreje koji karakteriziraju rani odgovor na alergen, dok je učinak na nazalnu kongestiju koja je kasni odgovor na alergen vrlo blag pa zato na tržištu postoje fiksne kombinacije s dekonjestivom pseudoefedrinom. Oralni H<sub>1</sub>-antihistaminici učinkovitiji su od kromona i montelukasta, ali ne i od nazalnih glukokortikoida, i treba naglasiti kako nisu učinkoviti kod nealergijskog rinitisa.

Nazalne H<sub>1</sub>-antihistaminske formulacije imaju brži nastup djelovanja u odnosu na oralne (nastup djelovanja nazalnog azelastina je 15 minuta u odnosu na 150 minuta oralnog desloratadina) te su učinkovitije u terapiji sezonskog alergijskog rinitisa. Također, poboljšavaju simptome kod pacijenata s vazomotornim rinitisom te kod osoba kojima sistemski H<sub>1</sub>-antihistaminici ne pomažu. (Simons i Simons, 2011)

#### *Alergijski konjunktivitis*

Kod pacijenata s alergijskim konjunktivitisom oralni H<sub>1</sub>-antihistaminici ili oni primijenjeni u konjunktivalnu vrećicu olakšavaju simptome svrbeži, crvenila, suzenja i edema. Oftalmičke formulacije imaju brz nastup djelovanja, unutar tri do petnaest minuta te je pokazano da neke osim konjunktivalnih simptoma također olakšavaju nazalne simptome. U usporedbi s drugim skupinama lijekova, poput oftalmičkih nesteroidnih protuupalnih lijekova, oftalmičkih dekongestiva i glukokortikokoida, primjena H<sub>1</sub>-antihistaminika kod alergijskog konjunktivitisa ima najveći omjer koristi i rizika. (Simons i Simons, 2011)

#### *Urtikarija*

Kod akutne urtikarije koja traje kraće od šest tjedana i kronične koja traje šest i više tjedana, H<sub>1</sub>-antihistaminici smanjuju simptome trostrukog odgovora kože. Randomizirna dvostruko slijepa placebo-kontrolirana studija koja je trajala osamnaest mjeseci pokazala je kako cetirizin i levocetirizin smanjuju akutnu urtikariju kod djece s atopijskim dermatitisom. (Simons i Simons, 2011)

H<sub>1</sub>-antihistaminici koriste se i kod kronične urtikarije iako nedostaju randomizirane placebo-kontrolirane studije koje potvrđuju njihovu učinkovitost i sigurnost, dok visoko kvalitetna ispitivanja druge generacije H<sub>1</sub>-antihistaminika poput cetirizina, desloratadina, feksofenadina, levocetirizina, loratadina, bilastina i rupatadina potvrđuju smanjenje simptoma i poboljšanje kvalitete života. Smjernice za terapiju kronične urtikarije predlažu korištenje H<sub>1</sub>-antihistaminika druge generacije kao lijekove izbora pri čemu se započinje sa standardnim dozama koje se mogu povećati ukoliko je potrebno do četverostruko većih vrijednosti kako bi se olakšali simptomi. Za pacijente s teškom kroničnom urtikarijom kojima neselektivni H<sub>1</sub>-antihistaminici ne pomažu, korisno može biti dodatno uvođenje u terapiju H<sub>2</sub>-antihistaminika, montelukasta, omalizumaba, ciklosporina ili dapsona i tretiranje egzacerbacija s glukokortikoidima tri do sedam dana. (Simons i Simons, 2011)

### *Djelovanje na središnji živčani sustav i primjena kod vestibularnih poremećaja*

Prva generacija antihistaminika - difenhidramin, doksepin, doksilamin i pirilamin najkorištenija je skupina lijekova za preveniranje i olakšavanje nesanice, čak i u niskim dozama poput 25 mg difenhidramina ili 1 do 3 mg doksepina jednom dnevno u vrijeme spavanja. (Simons i Simons, 2011) Američka agencija za hranu i lijekove (FDA) odobrila je antihistaminik doksepin za liječenje nesanice koja je karakterizirana poteškoćama s održavanjem sna, što je u skladu s objavljenim podacima prema kojima antihistaminici imaju veće učinke na održavanje sna nego na sam početak sna. Primjena niskih doza doksepina pokazala je značajno poboljšanje u kvaliteti i trajanju sna bez ikakvih dokaza o jutarnjoj sedaciji. Dugotrajna primjena antihistaminika nije preporučljiva zbog razvijanja tolerancije. (Monczor i Fernandez, 2016) Difenhidramin, hidroksizin i prometazin primjenjuju se vrlo često u kombinaciji s drugim lijekovima za svjesnu sedaciju, perioperativnu sedaciju i analgeziju. Također se koriste kod serotoniniskog sindroma, anksioznosti, akutne agitacije, akatizije i migrene. (Simons i Simons, 2011)

Dimenhidrinat, difenhidramin, meklizin i prometazin blokiraju prijenos histaminskih signala iz vestibularnih jezgri do centra za povraćanje u meduli. Koriste se u svrhu preveniranja, ali i kod same pojave mučnine i povraćanja tijekom trudnoće, kemoterapije, postoperativno, kod bolesti kretanja, te vrtoglavice i povezanih poremećaja. (Simons i Simons, 2011)

### *Ostalo*

Male randomizirane kontrolirane studije podržale su uporabu H<sub>1</sub>-antihistaminika u svrhu preveniranja i olakšavanja velikih lokalnih reakcija na ubode komaraca, kod pacijenata s mastocitozom te za smanjenje nuspojava i moduliranje specifičnog imunskog odgovora na alergen tijekom imunoterapije nakon injektiranja venoma insekata. (Simons i Simons, 2011) Svi H<sub>1</sub>-antihistaminici imaju protuupalno djelovanje budući da histamin aktivira NF- $\kappa$ B, transkripcijski faktor uključen u sintezu mnogih proupalnih citokina i adhezijskih molekula, ali za postizanje protuupalnog djelovanja od kliničke važnosti potrebna je svakodnevna uporaba lijekova. (Church i Church, 2011)

Postoje značajni dokazi za analgetsko djelovanje nekih H<sub>1</sub>-antihistaminika jer je histamin uključen u modulaciju boli pojačavajući prijenos nociceptivnih impulsa. Nedavni podaci ukazuju na to da cetirizin potencira analgetsko i antiedematozno djelovanje morfina što

ukazuje na neistražene koristi klasičnih antihistaminika u terapiji boli. (Monczor i Fernandez, 2016)

Također se razmatra korištenje H<sub>1</sub>-antihistaminika kod neurodegenerativnih bolesti koje imaju neuropalnu komponentu poput Parkinsonove bolesti i amiotrofične lateralne skleroze pa je tako kronična terapija s klemastinom pokazala veću mogućnost preživljavanja neurona i moduliranje ekspresije upalnih gena u mikrogliji. Uočeno je kako blokada dopaminske neuronske toksičnosti koja je inducirana histaminom pridonosi zaštiti neurona pa se zato razmatraju potencijalne kliničke aplikacije kod Parkinsonove bolesti. (Monczor i Fernandez, 2016)

U slučajevima atopijskog dermatitisa, astme, anafilaksije i nealergijskog angioedema antihistaminici nisu lijekovi prvog izbora. (Simons i Simos, 2011)

#### **4.1.5. Kontraindikacije**

Kontraindikacije za uporabu H<sub>1</sub>-antihistaminika prve generacije su stanja s antikolinergičkim simptomima poput glaukoma zatvorenog kuta, hipertireoidizma, hipertrofije prostate, opstrukcije mjehura te situacije u kojima sedativan učinak može predstavljati problem poput vožnje, rukovanja strojevima te kod istodobne primjene alkohola. Budući da se antihistaminici izlučuju putem urina, kod osoba s renalnom insuficijencijom potrebno je smanjenje doze. Paradoksalne reakcije poput hiperaktivnosti i kožnih promjena rijetke su, a češće su zabilježene kod djece. (Rizack i Carey, 2011).

Navedena stanja predstavljaju i kontraindikacije za H<sub>1</sub>-antihistaminike druge generacije, posebno stanja s antikolinergičkim simptomima. Iako je kod druge generacije antihistaminika sedativni učinak znatno manje izražen u odnosu na prvu generaciju, preporuka je da se prvih nekoliko dana primjene lijek ne uzima prilikom vožnje automobilom ili upravljanja strojevima. (Rizack i Carey, 2011)

#### 4.1.6. Neželjeni štetni učinci i toksičnost

Neželjeni štetni učinci i toksičnost H<sub>1</sub>-antihistaminika prikazani su u tablici 3. Iz navedenih podataka razvidno je da su antihistaminici druge generacije podnošljiviji i sigurniji od starijih i neselektivnih predstavnika što ukazuje na njihovu premoć u suvremenoj farmakoterapiji. Usprkos tome, antihistaminici prve generacije i dalje se koriste u praksi u određenim situacijama, pri čemu treba procijeniti omjer koristi u odnosu na rizike i pravilnim savjetovanjem bolesnika izbjeći neželjene posljedice.

Tablica 3. Nuspojave H<sub>1</sub>-antihistaminika (prilagođeno prema Simons i Simons, 2011)

	<b>Prva (stara) generacija</b>	<b>Druga (nova) generacija</b>
<b>SŽS nuspojave</b> Mehanizam: inhibicija učinka neurotransmitora histamina na H <sub>1</sub> -receptore u različitim regijama mozga	Nakon standardnih moguć je utjecaj na kognitivne sposobnosti, učenje, pamćenje i općenito sposobnosti vezane uz kompleksne senzomotoričke zadatke uz ili bez pospanosti, umora ili sedacije. Druge nuspojave uključuju glavobolju, vrtoglavicu, zbunjenost, agitaciju, promjenu ponašanja kod djece i rjeđe se javljaju distonija, diskinezija i halucinacije.	Minimalne nuspojave (iako je moguć potpun izostanak bilo kakvih nuspojava), uočene su kod primjene 5 mg cetirizina, 5 mg desloratadina, 360 mg feksofenadina, 5 mg levocetirizina, 10 mg loratadina ili 10 mg rupatadina. Kod većih doza, pri čemu je feksofenadin iznimka moguće su izraženije središnje nuspojave.
<b>Kardiovaskularne nuspojave</b> Mehanizam: antimuskarinski učinci, anti- $\alpha$ -adrenergički učinci i blokada ionskih kanala	S dozom povezana sinusna tahikardija; refleksna tahikardija, produljeno atrijsko refrakcijsko vrijeme te se može pojaviti supraventrikularna aritmija. Produženje QT intervala i ventrikularne aritmije zabilježene su nakon uobičajenih doza, ali su učestalije nakon predoziranja	Minimalni rizici, uz provođenje mjera minimizacije rizika od kardiovaskularne toksičnosti.
<b>Ostale nuspojave</b> Mehanizam: blokada muskarinskih, serotoninских i $\alpha$ -adrenergičkih receptora	Nakon uobičajenih doza potencijalni antimuskarinski učinci uključuju midrijazu, zamagljen vid, suhe oči, suha usta, urinarnu retenciju, konstipaciju, erektilnu disfunkciju. Antiserotoninski učinci uključuju stimulaciju	Nisu zabilježene nuspojave

	apetita i povećanje mase (posebno ciproheptadin i ketotifen). Anti $\alpha$ -adrenergički simptomi uključuju preifernu vazodilataciju, ortostatsku hipotenziju i vrtoglavicu.	
<b>Predoziranje</b> Mehanizam: različit	Kod odraslih potencijalni SŽS učinci obuhvaćaju osjećaj iznimne sreće, konfuziju, delirij, komu i respiratornu depresiju. Kod dojenčadi i male djece javlja se paradoksalna ekscitacija, razdražljivost, hiperaktivnost, nesanica, halucinacije. Produženje QT intervala i ventrikularne aritmije uočene su nakon predoziranja ciproheptadinom, difenhidraminom, doksepinom, hidoksizinom, prometazinom i dr. SŽS nuspojave obično prevladaju nad srčanim. Ukoliko izostanu terapijske mjere, smrt nastupa unutar nekoliko sati.	Trideset puta veća doza od preporučene dnevne cetirizina, feksofenadina, loratadina nije dovela do ozbiljnih nuspojava ili smrtnih posljedica.
<b>Zloupotreba lijekova</b> Mehanizam: preko H <sub>1</sub> -receptora i ostalih receptora u SŽS-u	Euforija, halucinacije i osjećaj nadmoći uočeni su kod ciklizina, difenhidramina, dimenhidrinata i drugih.	Nisu zabilježene nuspojave.

#### 4.1.7. Interakcije s drugim lijekovima

Istodobna primjena izrazito sedativnih H<sub>1</sub>-antihistaminika i drugih lijekova koji djeluju depresorno na SŽS dovodi do aditivnog učinka zbog čega je ta kombinacija lijekova kontraindicirana, posebice u situacijama kao što su upravljanje motornim vozilima ili strojevima. Također, učinci blokade autonomnog živčanog sustava kod starijih antihistaminika zbrajaju se s učincima blokatora muskarinskih i  $\alpha$ -adrenergičkih receptora. (Katzung, 2011)

Prvi predstavnici druge generacije (već spomenuti astemizol i terfenadin) u kombinaciji s ketokonazolom, itrakonazolom ili makrolidnim antibioticima kao što je eritromicin doveli su



do nekoliko slučajeva ventrikularnih aritmija budući da je inhibiran metabolizam antihistaminika putem CYP3A4 koji posljedično dovodi do smanjenja biotransformacije i povišenja koncentracija antihistaminika u krvi. U mehanizam toksičnog učinka uključena je blokada HERG kanala za kalij u srcu koji su odgovorni za fazu repolarizacije akcijskog potencijala zbog čega se on produljuje, a prekomjerno produljenje trajanja akcijskog potencijala dovodi do aritmija. Terfenadin i astemizol stoga su povučeni s tržišta u većini zemalja, a u onim zemljama u kojima su još uvijek dostupni kontraindicirani su u bolesnika koji uzimaju ketokonazol, itraconazol ili makrolide te u bolesnika s jetrenim bolestima. Sok od grejpa također inhibira CYP3A4 i može značajno povećati koncentraciju terfenadina u krvi. (Katzung, 2011)

## **4.2. Antagonisti H<sub>2</sub>-receptora**

Antagonisti H<sub>2</sub>-receptora koje je uobičajeno nazivati H<sub>2</sub>-blokatorima bili su od uvođenja u medicinsku praksu sedamdesetih godina do ranih devedesetih godina prošlog stoljeća najčešće propisivani lijekovi na svijetu, dok je danas njihovo propisivanje u značajnom padu zbog pojave inhibitora protonske pumpe te prepoznate uloge *H. pylori* u nastanku ulkusne bolesti. (McQuaid, 2011)

### **4.2.1. Kemijska obilježja**

H<sub>2</sub>-antagonisti rezultat su ciljane modifikacije histaminske strukture kako bi se razvili kompetitivni antagonisti H<sub>2</sub>-receptora. Imidazolski prsten histamina nije nužan za kompetitivni antagonizam pa je tako moguća uporaba drugih heterocikličkih prstenova kao što su furanski, tiofenski, tiazolski i slično. Za optimalnu antagonističku aktivnost potrebna je odvojenost prstena i dušikove skupine lancem od četiri ugljikova atoma pri čemu je izosterska tioeterska poveznica također prihvatljiva. Terminalna dušikova skupina trebala bi biti polarna, s nebazičnim supstituentima za maksimalnu antagonističku aktivnost. Ranitidin je razvijen iz strukture cimetidina pri čemu je imidazolski prsten zamijenjen furanskim uz supstituent koji sadrži dušik. U usporedbi s cimetidinom, ranitidin ima puno manje nuspojava, dulje vrijeme djelovanja i deseterostruko veću aktivnost. (Sriram i Yogeewari, 2010) Na temelju strukture ranitidina razvijali su se drugi spojevi pri čemu je furanski prsten zamijenjen fenilnim koji je vezan na egzociklički kisikov atom, a dimetilaminska skupina zamijenjena piperidinskim prstenom. Obecavajući spojevi bili su lamitidin i loksitidin koji su pet do deset puta potentniji

u odnosu na ranitidin i tri puta dulje djeluju. Nažalost, ovi spojevi pokazali su toksičnost u dugoročnim animalnim studijama s rizikom izazivanja raka želuca, zbog čega su povučeni iz kliničkih studija. Famotidin je u odnosu na cimetidin u in vitro uvjetima 30 puta aktivniji. Heterociklički imdazolski prsten cimetidina zamijenjen je 2-gvanidinozolskim prstenom, a postranični lanac sadrži sulfonilamidinsku skupinu. Kod nizatidina furanski prsten ranitidina zamijenjen je tiazolskim prstenom. (Graham, 2017)

#### *Usporedba kemijskih obilježja H<sub>1</sub>- i H<sub>2</sub>-antagonista*

Strukture H<sub>2</sub>-antagonista izrazito su drugačije od H<sub>1</sub>-antagonista tako da ne iznenađuje nemogućnost djelovanja H<sub>1</sub>-antagonista na H<sub>2</sub>-receptore. H<sub>1</sub>-antagonisti imaju po dva arilna ili heteroarilna prstena, a ionsku amino skupinu na kraju fleksibilnog lanca. Naime, H<sub>1</sub>-antagonisti zbog arilnih prstenova hidrofobne su molekule s visokim koeficijentom distribucije, dok su H<sub>2</sub>-antagonisti polarne, hidrofilne molekule s visokim dipolnim momentom i niskim koeficijentom raspodjele. Na kraju fleksibilnog lanca imaju polaran,  $\pi$ -elektronski sustav koji je amfoteran i neioniziran pri pH 7,4. (Graham, 2017)

#### *Fiziologija želučane sekrecije*

Izlučivanje želučane kiseline složen je i kontinuiran proces u kojem više središnjih i perifernih čimbenika pridonosi izlučivanju H<sup>+</sup> iona iz parijetalnih stanica, poput neuronalnih faktora - acetilkolina, parakrinih - histamina i endokrinih faktora - gastrina. Njihovi specifični receptori (M<sub>3</sub>, H<sub>2</sub> i CCK<sub>2</sub> receptori) smješteni su na bazolateralnoj membrani parijetalnih stanica u tijelu i fundusu želuca. H<sub>2</sub>-receptor aktivira signalni put Gs-adenililciklaza-ciklički AMP-PKA, dok acetilkolinski i gastrinski signalni put djeluje preko Gq-PLC-IP<sub>3</sub>-Ca<sup>2+</sup> u parijetalnim stanicama. Putovi ovisni o cAMP-u i Ca<sup>2+</sup> u parijetalnim stanicama aktiviraju protonske pumpe, odnosno H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATP-aze koje izmjenjuju vodikove i kalijeve ione kroz membranu parijetalnih stanica. Ova crpka u kralježnjaka generira najveći poznati gradijent iona s intracelularnim pH od oko 7,3 i intrakanalikularnim od oko 0,8. Najvažnije strukture za stimulaciju sekrecije želučane kiseline u SŽS-u su dorzalne motorne jezgre vagusnog živca, hipotalamus i jezgre solitarnog trakta. Acetilkinolin oslobođen iz postganglijskih vagusnih vlakana izravno stimulira sekreciju želučane kiseline preko muskarinskih M<sub>3</sub>-receptora na bazolateralnoj membrani parijetalnih stanica. SŽS preko acetilkolinskog djelovanja (parasimpatički sustav) modulira aktivnost enteričkog živčanog sustava i potiče sekreciju želučane kiseline u odgovoru na prisutnost hrane, njezin miris i okus. Također, acetilkolin neizravno utječe na parijetalne stanice povećanjem oslobađanja histamina iz enterokromafinih

stanica u fundusu želuca i gastrina iz G-stanica antruma želuca. Enterokromafine stanice u neposrednoj blizini parijetalnih stanica izvor su histamina koji djeluje kao parakrini medijator koji se difuzno širi s mjesta oslobađanja u obližnje parijetalne stanice gdje aktivira H<sub>2</sub>-receptore. Gastrin kojeg proizvode G-stanice antruma želuca najmoćniji je induktor želučane sekrecije te utječe na izlučivanje histamina iz enterokromafinih stanica. Somatostatin kojeg proizvode antralne D-stanice inhibira sekreciju želučane kiseline. Želučani luminalni pH < 3 stimulira izlučivanje somatostatina koji suprimira izlučivanje gastrina. Proizvodnja somatostatina smanjena je u pacijenata s infekcijom *Helicobacter pylori* uslijed čega se javlja veća proizvodnja gastrina. Izuzetno visoka koncentracija H<sup>+</sup> u lumenu želuca zahtijeva zaštitu jednjaka i želuca. Donji ezofagealni sfinkter štiti jednjak od refluksa kiselog želučanog sadržaja, dok želudac zaštitu od kiselog sadržaja ostvaruje različitim mehanizmima kao što su dobra prokrvljenost, želučanom sluznicom koja štiti želučane epitelne stanice formiranjem netopljivog gela te usporava ionsku difuziju i prevenira oštećenja makromolekulama kao što je pepsin. Stvaranje želučane sluzi stimulirano je prostaglandinom E<sub>2</sub> i I<sub>2</sub>. U zaštiti želuca također su vrlo važni bikarbonatni ioni koji neutraliziraju kiselinu i na taj način pridonose povećanju pH vrijednosti. (Skidgel i sur., 2011)

#### 4.2.2. Farmakodinamika

Antagonisti H<sub>2</sub>-receptora (cimetidin, ranitidin, famotidin, nizatidin) kompetitivno reverzibilno blokiraju H<sub>2</sub>-receptore na bazolateralnoj membrani parijetalnih stanica. Linearno smanjuju bazalno i obrokom stimulirano lučenje želučane kiseline i to na način koji je ovisan o dozi. Vrlo su selektivni te ne djeluju na H<sub>1</sub>- ili H<sub>3</sub>-receptore. Volumen želučanog sekreta i koncentracija pepsina također su smanjeni. Osim smanjenja lučenja želučane kiseline koje je stimulirano histaminom, H<sub>2</sub>-antagonisti smanjuju lučenje izazvano gastrinom na temelju dva mehanizma. Naime, onemogućuju vezanje histamina za H<sub>2</sub>-receptore na parijetalnim stanicama uslijed djelovanja gastrina ili stimulacije vagusom. Drugi mehanizam posljedica je blokiranih H<sub>2</sub>-receptora uslijed čega izravna stimulacija parijetalnih stanica gastrinom ili acetilkolinom ima smanjen učinak na lučenje želučane kiseline. Posebno su učinkoviti za inhibiciju lučenja želučane kiseline noću budući da ona uvelike ovisi o histaminu, ali imaju i umjeren utjecaj na lučenje kiseline potaknuto obrokom (stimulirano gastrinom, acetilkolinom, kao i histaminom). Povećavaju pH vrijednost unutar želuca na 4-5 po noći i između obroka, ali imaju slabiji utjecaj na obrokom stimulirani pH profil tijekom dana. Preporučene doze ovih lijekova mogu održavati inhibiciju želučane kiseline na razini višoj od 50% tijekom 10

sati pa se ovi lijekovi obično uzimaju dva puta dnevno. U dozama koje su dostupne u bezreceptnim režimu izdavanja, inhibicija želučane kiseline traje manje od 6 sati. (McQuaid, 2011)

H<sub>2</sub>-antagonisti, kao i inhibitori protonske pumpe vrlo su snažni antisekretorni lijekovi kojima je postignut veliki napredak u terapiji peptičkog ulkusa. Međutim, primijećena je velika učestalost recidiva ulkusa nakon prekida primjene tih lijekova te je upitna njihova učinkovitost u terapiji ulkusa koji su izazvani nesteroidnim protuupalnim lijekovima. Lafutidin je novi H<sub>2</sub>-antagonist s gastroprotektivnim djelovanjem. Naime, pokazao je potentan i dugodjelujući H<sub>2</sub>-antagonizam i produljenu antisekretornu aktivnost. Dodatno ostvaruje gastroprotektivni učinak putem aferentnih živaca osjetljivih na kapsaicin i na taj način sprječava oštećenja želučane sluznice izazvanih štetnim agensima. Pokazao je antiulceroznu aktivnost na eksperimentalnim modelima s akutnim ulkusom, spriječio relaps ulkusa želuca i ubrzao cijeljenje antralnog ulkusa kod štakora izazvanog indometacinom. Ovi rezultati ukazuju na prednost kombiniranog antisekretornog i gastroprotektivnog djelovanja lafutidina. U kliničkim studijama, lafutidin je pokazao produljenu antisekretornu aktivnost, terapijsko djelovanje kod gastričkih i duodenalnih ulkusa i gastritisa, te je njegova potentnost bila jednaka ili veća u odnosu na potentnost konvencionalnih H<sub>2</sub>-antagonista. Na temelju dobivenih rezultata lafutidin se primjenjuje u Japanu i Indiji (gdje je registriran) za prevenciju relapsa ulkusa te liječenje gastroduodenalnih ulkusa koji su izazvani nesteroidnim protuupalnim lijekovima. (Tanaka i sur., 2001)

#### **4.2.3. Farmakokinetika**

Nakon oralne primjene antagonisti H<sub>2</sub>-receptora brzo se apsorbiraju te vršne serumske koncentracije postižu za jedan do tri sata. Hrana može poboljšati apsorpciju, a antacidi je mogu smanjiti, iako ti učinci nisu klinički relevantni. Terapijske razine nakon intravenske primjene postižu se vrlo brzo i održavaju četiri do pet sati (cimetidin), šest do osam sati (ranitidin) ili deset do dvanaest sati (famotidin). U odnosu na inhibitore protonske pumpe samo mali postotak antagonista H<sub>2</sub>-receptora veže se na proteine plazme. Male količine ovih lijekova (manje od 10% do približno 35%) podliježu metabolizmu u jetri zbog čega kod jetrenih bolesnika nije potrebno posebno prilagođavanje doze. (Skidgel i sur., 2011) Prilagođavanje doze potrebno je možda kod bolesnika s teškom jetrenom insuficijencijom. Cimetidin, ranitidin i famotidin izloženi su učinku prvoga prolaska kroz jetru, pa im je

biorapoloživost približno 50%. Poluvijek eliminacije kreće im se u rasponu od 1,1 do 4 sata, međutim, trajanje učinka ovisi o primijenjenoj dozi. (McQuaid, 2011) Kod bubrežnih bolesnika sa smanjenim bubrežnim klirensom potrebno je prilagođavanje doze jer se antagonisti H<sub>2</sub>-receptora i njihovi metaboliti izlučuju bubrežima filtracijom i tubularnom sekrecijom. Hemodijalizom i neperitonealnom dijalizom ne mogu se eliminirati značajne količine antagonista H<sub>2</sub>-receptora. (Skidgel i sur., 2011)

#### **4.2.4. Klinička uporaba i nove mogućnosti**

H<sub>2</sub>-antagonisti koriste se kod stanja koja zahtijevaju supresiju lučenja želučane kiseline. Svi dostupni lijekovi korišteni u odgovarajućim dozama imaju podjednak učinak. Međutim, inhibitori protonske pumpe zbog bolje učinkovitosti i jednako dobre podnošljivosti prestigli su uporabu H<sub>2</sub>-antagonista. Glavne terapijske indikacije za antagoniste H<sub>2</sub>-receptora su liječenje gastričkih i duodenalnih ulkusa, nekomplikirane gastroezofagealne refluksne bolesti i preveniranje pojave stres-ulkusa. (Skidgel i sur., 2011)

U slučaju gastričkih ulkusa H<sub>2</sub>-antagonisti imaju nešto nižu stopu cijeljenja koja iznosi 50 do 75% tijekom 8 tjedana, dok je kod duodenalnih ulkusa olakšanje boli vrlo brzo i značajno te nastupa unutar 2-3 dana, a 60 do 85% ulkusa izliječi se za 4 tjedna, dok se 70 do 95% ulkusa izliječi za 8 tjedana. Polovina pacijenata koja je koristila H<sub>2</sub>-antagoniste u terapiji ulkusa unutar godine dana ima relaps koji se godišnje smanjuje za 15 do 20% primjenom terapije prije spavanja, bez obzira na dužinu primjene. Doziranje prije spavanja vrlo je učinkovito i fiziološki potpuno prihvatljivo zbog inhibicije nokturalne sekrecije kiseline. Kod ulkusa izazvanih nesteroidnim protuupalnim lijekovima učinkovitiji su inhibitori protonske pumpe i mizoprostol. Kod akutnih stresnih situacija poput hepatičke kome, teških opekлина i trauma, produljene operacije i intenzivne njege, oštećenja bubrega dolazi do gastričke erozije i krvarenja te mukozne ishemije koja je uzrokovana kiselinom. Intravenska primjena H<sub>2</sub>-blokatora vrlo uspješno prevenira pojavu želučanih lezija i hemoragija te potiče zacjeljivanje erozija koje su se pojavile u takvim situacijama. (Skidgel i sur., 2011)

Zollinger-Ellisonov sindrom karakteriziran je želučanom hipersekrecijom pa H<sub>2</sub>-blokatori u visokim dozama kontroliraju hiperaciditet i popratne simptome, ali lijekovi prvog izbora su inhibitori protonske pumpe. Isto vrijedi i za gastroezofagelanu refluksnu bolest kada se H<sub>2</sub>-antagonisti primjenjuju samo kod blagog ili prvog stupnja bolesti pri čemu dovode do

simptomatskog poboljšanja i olakšavaju zacjeljivanje ezofagealnih erozija. Prije operativnih zahvata, H<sub>2</sub>-blokatori primjenjuju se po mogućnosti navečer u svrhu preveniranja aspiracijske pneumonije kako tijekom anestezije i operacije ne bi došlo do udisanja kiselog želučanog sadržaja. Moguća je njihova uporaba kao adjuvantna terapija u slučajevima urtikarije kod koje nije opažen odgovor na H<sub>1</sub>-antagoniste u monoterapiji. (Skidgel i sur., 2011)

#### **4.2.5. Kontraindikacije**

H<sub>2</sub>-antagonisti općenito su sigurna skupina lijekova za primjenu, osim u slučajevima kada je opažena hiperosjetljivost na pojedini lijek. (King i Brucker, 2011)

#### **4.2.6. Neželjeni učinci i toksičnost**

Antagonisti H<sub>2</sub>-receptora općenito se dobro podnose s niskom incidencijom nuspojava (<3%). Nuspojave obično uključuju proljev, glavobolju, pospanost, umor, mišićnu bol i zatvor. Manje učestale nuspojave s učinkom na SŽS su konfuzija, delirij, halucinacije i nerazgovjetan govor koji se uglavnom javljaju nakon intravenske primjene lijekova, kao i kod starijih ljudi. (Skidgel i sur., 2011) Neke studije pokazuju da intravenska primjena H<sub>2</sub>-antagonista (ili inhibitora protonske pumpe) može povećati rizik od bolničke upale pluća kod bolesnika u kritičnom stanju. (McQuaid, 2011) Dugotrajno korištenje cimetidina u visokim dozama, što je danas vrlo rijetko, dovodi do antiandrogenih učinaka, tj. smanjeno je vezanje testosterona na androgene receptore i inhibirana je hidroksilacija estradiola preko CYP enzima, što kod žena dovodi do galaktoreje, a kod muškaraca do ginekomastije, smanjenog broja spermija i impotencije. Nekoliko je istraživanja pokazalo povezanost H<sub>2</sub>-antagonista s poremećajima krvožilnog sustava poput trombocitopenije. Antagonisti H<sub>2</sub>-receptora prolaze placentarnu barijeru i izlučuju se u majčinom mlijeku. Stoga ih ne bi trebalo davati trudnicama bez prijeko potrebe. (Skidgel i sur., 2011; McQuaid, 2011).

#### **4.2.7. Interakcije s drugim lijekovima**

Svi lijekovi koji inhibiraju lučenje želučane kiseline mogu mijenjati apsorpciju i biodostupnost antagonista H<sub>2</sub>-receptora. Na primjer, antacidi smanjuju apsorpciju svih H<sub>2</sub>-blokatora pa je kod istodobne primjene potrebna odvojenost od dva sata. S druge strane, smanjenje kiselosti želuca zbog primjene H<sub>2</sub>-blokatora dovodi do smanjene apsorpcije ketokonazola, ali i ostalih lijekova za čiju je potpunu apsorpciju potreban kiseli pH. (Katzung,

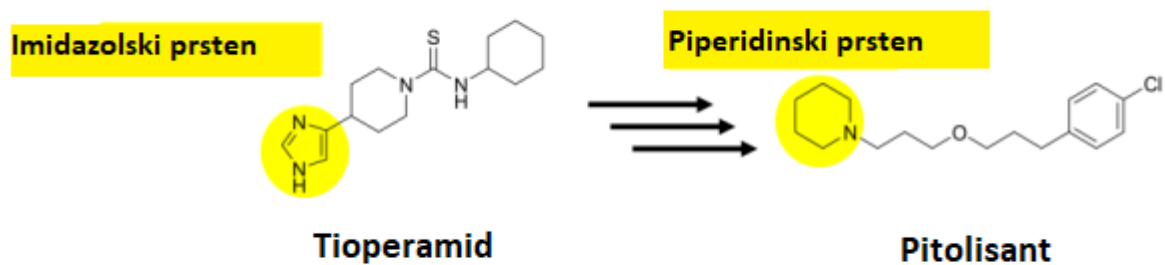
2011) Interakcije se uglavnom odnose na cimetidin zbog čega je njegova uporaba u kliničkoj praksi značajno smanjena. Naime, cimetidin je CYP inhibitor (CYP1A2, CYP2C9 i CYP2D6) i pri tome povisuje razinu različitih lijekova koji su supstrati navedenih enzima. (McQuaid, 2011) Primjeri su inhibicija metabolizma teofilina, fenitoina, karbamazepina, fenobarbitona, sulfonilurea, metronidazola, varfarina, imipramina, lidokaina, nifedipina i kinidina pa njihova akumulacija može dostići toksične razine. Ranitidin također utječe na CYP enzime, ali tek 10% u odnosu na cimetidin, tako da je utjecaj ranitidina na metabolizam drugih lijekova u jetri minimalan. U tom smislu, famotidin i nizatidin su još sigurniji odabir. Istodobna primjena H<sub>2</sub>-antagonista i alkohola povisuje razinu alkohola u krvi. To vrijedi za sve H<sub>2</sub>-antagoniste, osim famotidina te oni zapravo inhibiraju želučani metabolizam prvog prolaska etanola, posebno u žena. Nadalje, H<sub>2</sub>-antagonisti natječu se s kreatininom i nekim lijekovima (npr. prokainamidom) za sekreciju u bubrežnim tubulima. (Skidgel i sur., 2011; McQuaid, 2011)

### **4.3. Antagonisti H<sub>3</sub>-receptora**

Do 1988. godine imidazolski prsten smatrao se obaveznim dijelom u strukturi antagonista H<sub>3</sub>-receptora (Slika 4). Međutim, premda su bili snažni blokatori navedenih receptora, lijekovi koji su razvijani do 1988. godine također su inhibirali CYP enzime što je njihova negativna karakteristika. (Celanire i sur., 2005)

Nekoliko je spojeva razvijeno tijekom desetljeća i primjenjivalo se uglavnom u eksperimentalnim istraživanjima. Tioperamid pokazuje značajne razlike u učincima među vrstama te je također potentan H<sub>4</sub>-inverzni agonist. Klobenpropit je snažni H<sub>3</sub>-inverzni agonist, ali također i odličan agonist na H<sub>4</sub>-receptorima, dok ciproksifan ima umjereni afinitet prema humanim H<sub>3</sub>-receptorima. Proksifan koji je izvorno opisan kao antagonist H<sub>3</sub>-receptora s visokim afinitetom nedavno je reklasificiran kao ligand H<sub>3</sub>-receptora. (Celanire i sur., 2005)

Zbog spomenute neželjene inhibicije CYP enzima, ali i nekih drugih nepovoljnih svojstava, izazov je bio dizajnirati nove neimidazolske H<sub>3</sub>-ligande koji su strukturno različiti od endogenog liganda. Spojevi na temelju diamina koji sadrže karakteristični amniopropoksifenilni farmakofor postali su važna kemijska klasa antagonista H<sub>3</sub>-receptora. (Celanire i sur., 2005)



Slika 4. Strukturni razvoj neimidazolskog H<sub>3</sub>-antagonista pitolisanta (prilagođeno prema Sadek i sur., 2016)

Antagonisti H<sub>3</sub>-receptora povisuju razine neurotransmitora poput glutamata, histamina, noradrenalina i acetilkolina. Naime, oni aktiviraju histaminske neurone i pridonose budnosti pa tako uporaba H<sub>3</sub>-antagonista ili H<sub>3</sub>-inverznih agonista može biti korisna u terapiji narkolepsije. (Broderick i Guilleminault, 2016)

Tiprolisant, poznat i pod nazivom pitolisant, potentni je inverzni agonist H<sub>3</sub>-receptora koji smanjuje cikluse spavanja u transgeničnih miševa s narkolepsijom, što je kasnije pokazano i na ljudima. (Katzung, 2011) Vrlo je potentan, oralno aktivan lijek, registriran kao Wakix<sup>®</sup>, koji blokadom histaminskih autoreceptora povećava aktivnost histaminskih neurona u SŽS-u, posebno u onim strukturama koje su uključene u regulaciju ciklusa spavanje-budnost. Također utječe na različite neurotransmitske sustave, povećano otpuštanje acetilkolina, noradrenalina i dopamina u mozgu. Narkolepsija (s katapleksijom ili bez nje) kronično je stanje. Učinkovitost pitolisanta u dozi do 36 mg jednom dnevno za liječenje narkolepsije s katapleksijom ili bez nje, utvrđena je u dva velika osmotjedna, multicentrična, randomizirana, dvostruko slijepa, placebo-kontrolirana ispitivanja (studije Harmony I i Harmony CTP). Kod narkoleptičnih bolesnika s katapleksijom ili bez nje, pitolisant poboljšava razinu i trajanje budnosti i dnevne pozornosti na temelju procjene objektivnih mjera sposobnosti održavanja budnosti (npr. test održavanja budnosti (engl. *Maintenance of Wakefulness Test*) i pažnje (npr. test održavanja pažnje za odgovor (engl. *Sustained Attention to Response Task*)). Pitolisant se brzo i dobro apsorbira, pri čemu se vršna koncentracija u plazmi postigne približno 3 sata nakon primjene. Ima sposobnost visokog vezivanja serumskih proteina (> 90%) i otprilike se jednako distribuira između eritrocita i plazme. Metabolizira se djelovanjem enzima CYP3A4 i CYP2D6. In vitro ispitivanja pokazuju da pitolisant nije ni



supstrat ni inhibitor ljudskog P-glikoproteina i proteina rezistencije raka dojke (engl. breast cancer resistance protein, BCRP). Vrijeme poluživota u plazmi je 10-12 sati. Nakon ponovljene primjene, stanje dinamičke ravnoteže postiže se 5-6 dana nakon primjene. Izlučuje se uglavnom putem urina (otprilike 63 %) u obliku neaktivnog nekonjugiranog metabolita (BP2.951) i konjugiranog metabolita glicina.

(<https://mediately.co/hr/drugs/74wksoYksnL2z2kF043bd64buOt/wakix-18-mg-filmom-oblozene-tablete>)

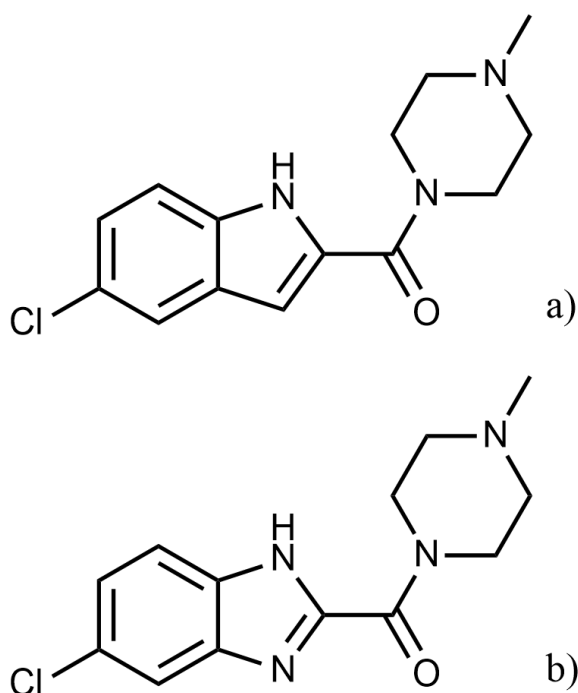
Nadalje, istraživanja na štakorima pokazala su kako antagonisti H<sub>3</sub>-receptora imaju pozitivan utjecaj na sposobnost učenja. Oni općenito pomažu kod kognitivnih poremećaja i pamćenja pa se razmtra njihovo korištenje kod Alzheimerove bolesti. Miševi s utišanim genom za H<sub>1</sub> ili H<sub>3</sub>-receptore izrazito su pretili. (Katzung, 2011) Budući da H<sub>3</sub>-receptori imaju regulatornu ulogu kod unosa hrane, H<sub>3</sub>-antagonisti imaju potencijalnu indikaciju kao anoreksici. Pokazano je kako H<sub>3</sub>-antagonisti smanjuju rizik napadaja uslijed električki induciranih konvulzija kod miševa i na taj način otvara se mogućnost njihovog korištenja i kod epilepsije. Predložena je uporaba H<sub>3</sub>-antagonista u terapiji depresije (prvenstveno djelovanjem na serotoninški sustav) i shizofrenije (kroz noradrenalinski put), ali također je uočen i učinak na bol, zlouporabu lijekova i ovisnost. (Celanire i sur., 2005)

Kombinacije H<sub>3</sub>-antagonista s nekim drugim skupinama lijekova mogu osigurati nove terapijske mogućnosti pa se tako H<sub>1</sub>- i H<sub>3</sub>-antagonisti mogu koristiti u liječenju astme s nazalnom kongestijom, u kombinaciji s donorima NO ili antagonistima muskarinskih receptora tipa 2 mogu koristiti kod bolesti s kognitivnim poremećajima poput Alzheimerove bolesti, dok kod istodobne primjene s antipsihoticima ili antidepresivima mogu smanjiti njihove nuspojave poput kognitivnih poremećaja i poremećaja pažnje, poremećaja vezanih uz prehranu te konvulzije (primjer preveniranja ovih nuspojava je kombinacija H<sub>3</sub>-antagonista i olanzapina). (Celanire i sur., 2005)

#### 4.4. Antagonisti H<sub>4</sub>-receptora

JNJ 7777120 (Slika 5 a) (1-[(5-kloro-1H-indol-2-il)karbonil]-4-methylpiperazin) bio je prvi razvijeni H<sub>4</sub>-antagonist neimidazolske strukture te visoke selektivnosti. Kratko vrijeme poluživota od tri sata pokazano na štakorima razlog je manje zainteresiranosti za daljnja istraživanja ove molekule. (Kiss i Keseru, 2009) Na modelu astme kod zamorčadi JNJ 7777120 pokazao je smanjenje alergijskih astmatičnih odgovora i upalu dišnih putova. Međutim, u jednoj je studiji neočekivano na modelu multiple skleroze povećao upalu i demijelinizaciju kralježnične moždine.

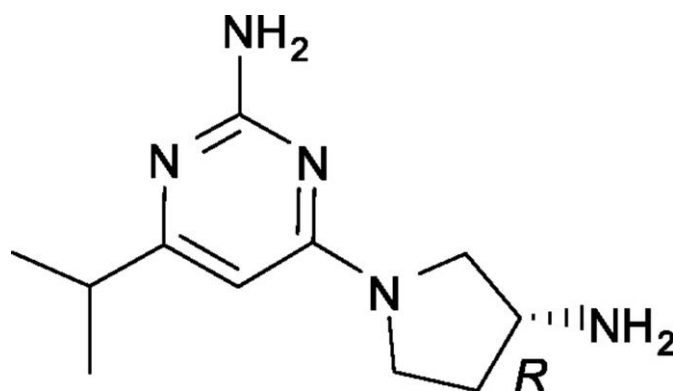
Jedna od najperspektivnijih potencijalnih primjena H<sub>4</sub>-antagonista je kod atopijskog dermatitisa gdje je prisutna visoka razina ekspresije H<sub>4</sub>-receptora i histaminom potaknuta proliferacija keratinocita. JNJ 7777120 vrlo učinkovito inhibira histaminom i TNF- $\alpha$  induciranu mRNA ekspresiju IL-8 u keratinocitnoj staničnoj liniji. To ukazuje da ekspresija IL-8 može biti modulirana preko H<sub>4</sub>-receptora u keratinocitima. Studije su također pokazale da su H<sub>4</sub>-receptori genski povezani s atopijskim dermatitisom i psorijazom budući da su polimorfizmi u genu za humani histaminski H<sub>4</sub>-receptor povezani s razvojem atopijskog dermatitisa, dok su varijante promotorske regije gena za humani histaminski H<sub>4</sub>-receptor povezane s razvojem psorijaze. (Kiss i Keseru, 2014)



Slika 5. a) Spoj JNJ 7777120 b) Spoj JNJ 10191584 (prilagođeno prema Kiss i Keseru, 2009)

Postepeno su razvijani analozi početnog spoja mijenjanjem supstituenata te bioizosteri mijenjanjem tri glavna mjesta (indolne, karbonilne i piperazinske grupe). Bliski analog JNJ 10191584 (Slika 5 b) kod kojeg je indolna skupina zamijenjena benzimidazolskom, vrlo je potentan i selektivan ligand, ali još kraćeg vremena poluživota od svega sat vremena. Njegova učinkovitost ispitana je kod štakora kod kojih je pokazao povoljni utjecaj na smanjenje makroskopskih ozljeda crijeva kod akutnog kolitisa, te protuupalno i antinociceptivno djelovanje kod akutne upale izazvane karagenanom. (Kiss i Keseru, 2009) Neki novi potentniji analozi indola pokazali su izvrsnu topljivost i povećano vrijeme poluživota u mikrosomima jetre u usporedbi s JNJ 7777120. (Kiss i Keseru, 2014) Slični spojevi s benzimidazolskom strukturom pokazali su visok afinitet vezanja za receptor.

Druga skupina H<sub>4</sub>-antagonista obuhvaća imidazolske derivate te njihov afinitet prema H<sub>3</sub>- i H<sub>4</sub>-receptorima značajno varira. Nadalje, kinoksalinski derivati pokazali su protuupalno djelovanje u testu sa štakorima kod kojih je edematozno stanje izazvano karagenanom. Spoj JNJ39758979 (Slika 6) koji pripada skupini 2-aminopirimidina pokazuje visoku selektivnost prema histaminskim receptorima, veću od osamdeset puta u odnosu na druge podtipove receptora te nakon oralne primjene ima dobra farmakokinetička svojstva, s vremenom poluživota od 124-157 sati nakon jednokratne primjene. Istraživanjima na životinjama pokazano je protuupalno i antiedematozno djelovanje. Navedeni spoj također je pokazao značajni učinak na smanjenje histaminom inducirano g svrbeža unutar dva do šest sati nakon primjene. Općenito, antagonisti H<sub>4</sub>-receptora učinkovito smanjuju histaminom inducirani pruritus kod akutnih ili kroničnih urtikarija, nazalni pruritus povezan s alergijskim rinitisom, očni pruritus u alergijskom konjunktivitisu, atopijski dermatitis i psorijazu. Klinički razvoj JNJ39758979 zaustavljen je zbog dva slučaja agranulocitoze. (Kiss i Keseru, 2014; Thurmond i sur., 2014)



Slika 6. Spoj JNJ39758979 (preuzeto s: <http://jpet.aspetjournals.org/content/349/2/176/tab-figures-data>)

H<sub>4</sub>-antagonisti pojedinačno ili u kombinaciji s H<sub>1</sub>-antihistaminicima ili antagonistima leukotriena mogli bi biti korisni u liječenju alergijskih bolesti, te kroničnih upalnih bolesti poput astme u kojoj eozinofili i mastociti imaju istaknutu ulogu. Za sada nema selektivnog lijeka za H<sub>4</sub>-receptore dostupnog za uporabu u ljudi, ali mnogi selektivni H<sub>1</sub>-antagonisti (difenhidramin, cetirizin, loratadin) pokazuju određeni afinitet za ovaj podtip receptora. (Kiss i Keseru, 2009; Katzung, 2011).

Nekoliko provedenih istraživanja ukazuje da H<sub>4</sub>-receptori mogu predstavljati novu ciljnu metu za djelovanje novih generacija lijekova u terapiji upalnih bolesti crijeva, iako precizna patofiziološka uloga histamina i podskupina histaminskih receptora u upalnim bolestima crijeva nije u potpunosti jasna. Obećavajuća je mogućnost uporabe H<sub>4</sub>-antagonista kod reumatoidnog artritisa budući da su in vitro ispitivanja pokazala smanjenu proizvodnju IL-17. (Kiss i Keseru, 2014)

#### **4.5. Inhibitori oslobađanja histamina**

Inhibitori oslobađanja histamina smanjuju degranulaciju i oslobađanje histamina iz mastocita, što je rezultat interakcije antigena i IgE protutijela. Kromolin i nedokromil čini se djeluju na taj način i primjenjuju se u liječenju astme, iako temeljni molekularni mehanizam njihova djelovanja nije u potpunosti jasan. Agonisti β<sub>2</sub>-adrenergičnih receptora također imaju sposobnost smanjenja oslobađanja histamina. (Katzung, 2011)

Galna kiselina (3,4,5-trihidroksibenzojeva kiselina) – prirodan je polifenolni spoj s visokim sadržajem u zelenom čaju i crnom vinu, a poznat je po antioksidativnom, protuupalnom, antimikrobnom i antikancerogenom djelovanju, te dodatno inhibira oslobađanje histamina te proizvodnju proupalnih citokina u mastocitima. Naime, smanjenje oslobađanja histamina iz mastocita ostvaruje modulacijom cAMP-a i unutarstaničnog kalcija. Nadalje, smanjuje ekspresiju preko NFκB i proizvodnju proupalnih citokina kao što su i IL-6, a inhibitorni učinak ovisan je o NFκB i p38 mitogenom aktiviranoj protein kinazi. Pokazalo se kako je inhibitorna aktivnost galne kiseline na oslobađanje histamina i alergijsku reakciju slična dinatrijevom kromoglikatu. (Sang-Hyun i sur., 2006)

Flavonoidi su prirodni niskomolekularni spojevi polifenolne strukture koji se nalaze u voću, povrću, biljkama, crnom vinu, maslinovom ulju, čaju i slično te imaju značajne biološke

učinke koji uključuju citoprotektivna, antioksidativna, antitrombocitna i antikancerogena djelovanja. U jednom je istraživanju proučavan učinak šest flavonoida - astragalina, fisetina, kempferola, miricetina, kvercetina i rutina na alergijsku upalu posredovanu mastocitima. Fisetin, kempferol, miricetin, kvercetin i rutin inhibirali su IgE inducirano oslobađanje histamina te su smanjili inducirano povećanje razine unutarstaničnog kalcija. Fisetin, kvercetin i rutin smanjili su i gensku ekspresiju i proizvodnju svih proupalnih citokina zbog supresije aktivnosti transkripcijskog faktora NF- $\kappa$ B inhibicijom njegove nuklearne translokacije i vezanja za DNA. Miricetin je smanjio razinu TNF $\alpha$  i IL-6, ali ne i razinu IL-1 $\beta$  i IL-8. Farmakološke aktivnosti flavonoida ukazuju na njihovu potencijalnu primjenu u terapiji alergijskih upalnih bolesti kroz sprječavanje aktivacije mastocita, no potrebna su dodatna istraživanja na ljudima kojima bi se potvrdila njihova učinkovitost i sigurnost. (Hyo-Hyun i sur., 2008)

Florotanini također pokazuju antialergijsko djelovanje koje se temelji na sprječavanju vezanja IgE za njegov receptor Fc $\epsilon$ RI, što negativno utječe na lučenje histamina. Naime, dva bioaktivna floroglikolna derivata, fukodifloretole G i florofukofuroekol A izolirani iz morske smeđe alge *Ecklonia cava* pokazala su značajno smanjenje histamina u staničnim kulturama štakora s bazofilnom leukemijom, što ukazuje na njihovo potencijalno antialergijsko djelovanje. Stanična linija RBL-2H3 pokazuje svojstva mukoznih mastocita koji za razliku od peritonealnih sadrže nekoliko stotina tisuća IgE receptora na površini membrane te nakon senzitivacije mišjim monoklonskim IgE oslobađaju veliku količinu histamina. (Yong i sur., 2009)

U tajlandskoj medicini dugi niz godina primjenjuje se biljka *Garcinia mangostana* L., a njezini ekstrakti pokazali su negativni utjecaj na oslobađanje histamina i sintezu prostaglandina E<sub>2</sub>. Pokazano je kako 40%-tni etanolni ekstrakt inhibira IgE posredovano otpuštanje histamina značajnije od vodenog ekstrakta *Rubus suavissimus* koji se u Japanu koristi zbog svog značajnog antialergijskog djelovanja. (Nakatani i sur., 2002)

U Indoneziji su neke biljke tradicionalno korištene kod respiratornih poremećaja: *Amomum cardamomum*, *Cinnamomum burmanii*, *Cinnamomum massoiae*, *Curcuma xanthorrhiza*, *Eucalyptus globulus*, *Justicia gendarusa*, *Orthosiphon stamineus*, *Plantago major*, *Piper cubeba*, *Thymus vulgaris* i *Vitex trifolia*. Neke od navedenih imaju sposobnost inhibicije oslobađanja histamina u in vitro uvjetima. Etanolni ekstrakti listova *Eucalyptus globulus* i

ekstrakti n-heksana i etanola listova *Vitex trifolia* osim što inhibiraju oslobađanje histamina, pokazuju i bronhospazmolitički učinak, koji je primijećen i kod n-heksanskih i etanolnih ekstrakata listova *Thymus vulgaris* gdje je inhibicija oslobađanja histamina manja od 40%. Možemo zaključiti kako neke indonezijske biljke tradicionalno korištene u terapiji astme imaju značajne učinke na degranulaciju mastocita te mogu potaknuti daljnji razvoj novih spojeva po uzoru na sastavnice navedenih biljaka s najizraženijim svojstvima inhibicije oslobađanja histamina. (Ikawati i sur., 2001)

#### 4.6. Nove perspektive

Kao što je u prethodnim poglavljima navedeno, uloga i važnost histaminskog sustava najprije je opisana na periferiji, vezano za regulaciju funkcije imunskog i gastrointestinalnog sustava, ali njegovo značenje u središnjem živčanom sustavu i regulaciji različitih središnjih bihevioralnih i kognitivnih funkcija privuklo je veliku pozornost istraživača i farmaceutske industrije. Tako je pokazano da histaminski sustav modulira različite fiziološke procese, uključujući budnost, hranjenje, te učenje i stvaranje memorije, zbog čega je posebno istraživana njegova uloga u stanjima kao što su Alzheimerova demencija i Parkinsonova bolest, shizofrenija, bol, ovisnost, te poremećaji spavanja poput narkolepsije. Podaci dobiveni iz pretkliničkih studija pokazuju zanimljive rezultate te su usmjerili klinička istraživanja određenih spojeva koji djeluju kao inverzni agonisti/antagonisti histaminskih receptora. Do sada su rezultati kliničkih istraživanja podbacili, a jedino je pitolisant nakon uspješnog završetka kliničkih istraživanja odobren kao lijek za liječenje narkolepsije. U tablici 4 dan je pregled pretkliničkih i kliničkih istraživanja za određene antagoniste histaminskih receptora. (Baronio i sur., 2014)

Tablica 4. Pretklinička i klinička istraživanja antagonista histaminskih receptora (prilagođeno prema Baronio i sur., 2014)

Receptor	Lijek/spoj	Poremećaj/bolest	Faza istraživanja
<b>H<sub>1</sub>-receptor</b>	klorefeniramin	model stresa/poremećaj spavanja	pretklinička
	dimebon	Alzheimerova bolest	klinička
<b>H<sub>2</sub>-receptor</b>	dimebon	Alzheimerova bolest	klinička
	famotidin	autizam shizofrenija	klinička klinička

<b>H<sub>3</sub>-receptor</b>	GSK239512	Alzheimerova bolest	klinička
	ABT-288	Alzheimerova bolest	klinička
	JNJ-10181457	shizofrenija	klinička
		model Alzheimerove bolesti	pretklinička
	pitolisant	narkolepsija	klinička
	ABT-239	model shizofrenije	pretklinička
	A-431404	model shizofrenije	pretklinička
	JNJ-31001074	ADHD	klinička
	betahistin	shizofrenija	klinička
	JNJ-39220675	model alkoholizma	pretklinička
	tioperamid	model shizofrenije	pretklinička
	GSK189254	model Parkinsonove bolesti	pretklinička
		model neuropatske boli	pretklinička
	GSK334429	model neuropatske boli	pretklinička
	SAR110894	model shizofrenije	pretklinička
	ciproksifan	model shizofrenije	pretklinička
	model Alzheimerove bolesti	pretklinička	
<b>H<sub>4</sub>-receptor</b>	JNJ7777120	model neuropatske boli	pretklinička
	ZPL3893787	istraživanje provedeno kod zdravih dobrovoljaca; potencijalno liječenje astme, alergijskog rinitisa, boli i drugih upalnih bolesti	klinička
	UR63325	alergijski rinitis	klinička
	KD1157	istraživanje provedeno kod zdravih dobrovoljaca; potencijalno liječenje alergijskog rinitisa	klinička

JNJ38518168	astma	klinička
JNJ39758979	astma	klinička



## 5. ZAKLJUČCI

Istraživanja histaminskog sustava doprinijela su razumijevanju njegove važnosti u regulaciji različitih fizioloških funkcija, ali i ulozi u brojnim patofiziološkim procesima. Četiri vrste receptora i njihove izoforme putem kojih histamin ostvaruje svoje učinke predstavljaju ciljna mjesta djelovanja lijekova.

H<sub>1</sub>- i H<sub>2</sub>-antagonisti najpoznatiji su lijekovi koji djeluju na histaminski sustav te se široko primjenjuju u liječenju alergijskih reakcija, odnosno povećane sekrecije želučane kiseline. Danas su u središtu pozornosti nove mogućnosti primjene tih skupina lijekova.

Potencijalne nove skupine lijekova, H<sub>3</sub>- i H<sub>4</sub>-antagonisti predmet su brojnih pretkliničkih istraživanja, s ciljem utvrđivanja njihove djelotvornosti i sigurnosnog profila te optimiranja fizikalno-kemijskih i farmakoloških svojstava. Za neke od najperspektivnijih spojeva u kliničkim se studijama dalje ispituje potencijalna terapijska vrijednost, i to u stanjima kao što su narkolepsija, kognitivni poremećaji, pretilost, shizofrenija, bol, ovisnost.

Iako se histaminski sustav istražuje već više od 100 godina, još uvijek se susrećemo s brojnim neodgovorenim pitanjima o njegovoj fiziološkoj funkciji, a posebice uključenosti u različite patofiziološke procese. Lijekovi koji bi više ili manje selektivno djelovali na jedan od četiri podtipa histaminskih receptora (posebno su zanimljivi H<sub>3</sub>- i H<sub>4</sub>-receptori) interes su kako za istraživače, tako i za farmaceutsku industriju. Usprkos intenzivnim istraživanjima novih spojeva, samo je jedan lijek zadovoljio stroge regulatorne zahtjeve te došao na tržište u posljednjih nekoliko desetljeća (pitolisant za terapiju narkolepsije).

## 6. LITERATURA

Barnes PJ. Histamine and Serotonin. *Pulm Pharmacol Ther*, 2001, 14, 329-339.

Baronio D, Gonchoroski T, Castro K, Zanatta G, Gottfried C, Riesgo R. Histaminergic system in brain disorders: lessons from the translational approach and future perspectives. *Ann Gen Psychiatry*, 2014, 13, 1-10.

Broderick M, Guilleminault C. Emerging treatments for Narcolepsy. U: *Narcolepsy: A Clinical Guide*. Goswami M, Thorpy MJ, Pandi-Perumal SR, urednici, New York, Springer, 2016, str. 363.

Celanire S, Wijtmans M, Talaga P, Leurs R, Esch IJP. Keynote review: Histamine H3 receptor antagonists reach out for the clinic. *Drug Discov Today*. 2005, 10, 1613-1624.

Church SD, Church MK. Pharmacology of Antihistamines. *WAO Journal*, 2011, 4, 22-27.

Cooper GM, Hausman RE. Stanično signaliziranje. U: Stanica, Lauc G, urednik, Zagreb, Medicinska naklada, 2010, str. 603-646.

Esch I, Leurs R. Histamine receptors. *Tocris Reviews*, 2008, 29, 1-8.

Graham LP. Anti-ulcer agnets. U: *An Introduction to Medicinal Chemistry*. Graham LP, urednik, Oxford, Oxford University Press, 2017, str. 723-724.

Halasz A, Barath A, Simons -Sarkadi L, Holzapfel W. Biogenic amines and their production by microorganisms in food. *Trends Food Sci Tech*, 5, 1994, 42-48.

Histamine. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/774#section=2D-Structure>, pristupljeno 17.6.2018.

Hyo-Hyun P, Soyoun L, Hee-Young S, Seung-Bin P, Mi-Sun K, Eun-Ju C, Thoudam SKS, Jeoung-Hee H, Maan-Gee L, Jung-Eun K, Myung Chul H, Email Taeg Kyu K, Yeo Hyang K, Sang-Hyun K. Flavonoids inhibit histamine release and expression of proinflammatory cytokines in mast cells. *Arch Pharm Res*, 2008, 31, 1303-1311.

Ikawati Z, Wahyuono S, Maeyam K. Screening of several Indonesian medicinal plants for their inhibitory effect on histamine release from RBL-2H3 cells. *J Ethnopharmacol*, 2001, 75, 249-256.

JNJ39758979. <http://jpet.aspetjournals.org/content/349/2/176/tab-figures-data>, pristupljeno 21.6.2018.

Jones GR. Chemistry of Histamine and Analogs. Relationship between Structure and Pharmacological Activity. U: *Histamine and Anti-Histaminics (Handbook of Experimental Pharmacology)*. Rocha, Silva, urednici. Berlin-Heidelberg, Springer-Verlag, 1966, str. 1-43.

Katzung BG. Histamin, serotonin i ergot alkaloidi. U: Temeljna klinička farmakologija. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ, urednici, Zagreb, Medicinska naklada, 2011, str. 271-279.

Kiss R, Keseru GM. Histamine H4 receptor ligands and their potential therapeutic applications. *Expert opinion Ther Pat*, 2009, 19, 119-135.

Kiss R, Keseru GM. Novel histamine H4 receptor ligands and their potential therapeutic applications: an update. *Expert opinion Ther Pat*, 2014, 24, 1-11.

McQuaid KR. Lijekovi za liječenje bolesti probavnog sustava. U: Temeljna klinička farmakologija. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ, urednici, Zagreb, Medicinska naklada, 2011, str. 1069-1071.

Methacholine. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/methacholine#section=Top>, pristupljeno 19.6. 2018.

Monczor F, Fernandez N. Current Knowledge and Perspectives on Histamine H1 and H2 Receptor Pharmacology: Functional Selectivity, Receptor Crosstalk, and Repositioning of Classic Histaminergic Ligands. *Mol Pharmacol*, 2016, 90, 640-648.

Monczor F, Fernandez N, Fitzsimons CP, Shayo C, Davio C. Antihistaminergics and inverse agonism: Potential therapeutic applications. *Eur J Pharmacol*, 2016, 715, 26-32.

Nakatani K, Atsumi M, Arakawa T, Oosawa K, Shimura S, Nakahata N, Ohizumi Y. Inhibitions of Histamine Release and Prostaglandin E2 Synthesis by Mangosteen, a Thai Medicinal Plant. *Biol Pharm Bull*, 2002, 25, 1137-1141.

Pacher P, Bátkai S, Kunos G. The Endocannabinoid System as an Emerging Target of Pharmacotherapy. *Pharmacol Rev*, 2006, 58, 389-462.

Panula P, Chazot PL, Cowart M, Gutzmer R, Leurs R, Liu WLS, Stark H, Thurmond RL, Haas HL. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. XCVIII. Histamine Receptors. *Pharmacol Rev*, 2015, 67, 601-655.

Parsons ME, Ganellin CR. Histamine and its receptors. *Br J Pharmacol*, 2006, 147, 127-135.

Rizack L, Carey L. Antihistamines. U: Pharmacology for women's health. King TL, Brucker MC, urednici, Sudbury, Jones and Bartlett, 2011, str. 353-357.

Sadek B, Saad A, Sadeq A, Jalal F, Stark H. Histamine H3 receptor as a potential target for cognitive symptoms in neuropsychiatric diseases. *Behav Brain Res*, 2016, 312, 415-30.

Sang-Hyun K, Chang-Duk J, Kyongho S, Byung-Ju C, Hyunjeung L, Seunja P, Seung HL, Hye-Young S, Dae-Keun K, Tae-Yong S. Gallic Acid Inhibits Histamine Release and Pro-inflammatory Cytokine Production in Mast Cells. *Toxicol Sci*, 2006, 91 (1), 123-131.

Selbach O, Sergeeva OA, Haas HL. The histaminergic system in brain: memory and synaptic plasticity. U: *Synaptic plasticity and trassynaptic signaling*. Stanton P, Braham C, Scharfman H, urednici, New York, Springer, 2005, str. 21-31.

Shahid M., Triptahi T, Khardori N, Khan RA, Tanaka S, Ichikawa A. Histamine Biology and Physiology U: Biomedical Aspects of histamine. Shahid M., Khardori N, Khan RA, Triptahi T , urednici, London, Springer, 2010, str. 3-15.

Simons FER, Simons KJ. Histamine and H1-antihistamines: Celebrating a century of progress. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2011, 128, 1139-1150.

Skidgel RA, Kaplan AP, Erdos EG. Histamine, Bradykinin and Their Antagonists. U: Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC, urednici, New York, Mc Graw Hill, 2011, str. 911-937.

Sriram D, Yogeewari P. Antihistamines and anti-ulcer agents. U: Medicinal Chemistry. Sriram D, Yogeewari, urednici. Delhi, Pearson Education India, 2010, str. 295-296.

Tanaka M, Banba M, Joko A, Moriyama Y. Pharmacological and therapeutic properties of lafutidine (stogar andotecadin), a novel histamine H<sub>2</sub> receptor antagonist with gastroprotective activity. *Folia Pharmacologica Japonica*, 2001, 117 (6), 377-386.

Thurmond RL, Gelfand EW, Dunford PJ. The role of histamine H<sub>1</sub> and H<sub>4</sub> receptors in allergic inflammation: the search for new antihistamines. *Nat Rev Drug Discov*, 2008, 7, 41-53.

Thurmond RL, Chen B, Dunford PJ, Greenspan AJ, Karlsson L, La D, Ward P, Xu XL. Clinical and preclinical characterization of the histamine H<sub>4</sub> receptor antagonist JNJ-39758979. *J Pharmacol Exp Ther*, 2014, 349, 176-184.

Yong L, Zhong-Ji Q, BoMi R, Sang-Hoon L, Moon-Moo K, Se-Kwon K. Chemical components and its antioxidant properties in vitro: An edible marine brown alga, *Ecklonia cava*. *Bioorg Med Chem*, 2009, 17(5), 1963-1973.

Wakix. <https://mediately.co/hr/drugs/74wksoYksnL2z2kF043bd64buOt/wakix-18-mg-filmom-oblozene-tablete>, pristupljeno 21.6. 2018.

## 7. SAŽETAK/SUMMARY

Histaminski sustav je uključen u regulaciju različitih fizioloških funkcija, kao što su izlučivanje želučane kiseline, neurotransmisija i imunomodulacija. Histaminski sustav u užem smislu obuhvaća četiri podtipa histaminskih receptora i njihove izoforme putem kojih histamin, endogeni biogeni amin ostvaruje svoje biološke učinke.

Cilj ovog diplomskog rada bio je opisati ulogu histaminskog sustava u zdravlju i bolesti kroz prikaz najznačajnijih znanstvenih rezultata koja su dovela do sinteze lijekova koji svoje terapijske učinke ostvaruju modulirajući funkciju tog sustava.

Tijekom nekoliko desetljeća postignut je značajan napredak u razumijevanju uloge histaminskog sustava u različitim patofiziološkim procesima, od ulkusa i alergija, do bolesti središnjeg živčanog sustava. Lijekovi koji blokiraju histaminske H<sub>1</sub>- i H<sub>2</sub>-receptora već se dugi niz godina uspješno koriste u liječenju čestih medicinskih stanja, kao što su alergijske reakcije i ulkusna bolest. Dodatno je identifikacija histaminskih H<sub>3</sub>- i H<sub>4</sub>-receptora otvorila nova područja za istraživanje fiziološke uloge histaminskog sustava te razvoj novih generacija lijekova.

Potencijalne nove skupine lijekova, H<sub>3</sub>- i H<sub>4</sub>-antagonisti predmet su brojnih pretkliničkih istraživanja, s ciljem utvrđivanja njihove djelotvornosti i sigurnosnog profila te optimiranja fizikalno-kemijskih i farmakoloških svojstava. Za neke od najperspektivnijih spojeva u kliničkim se studijama ispituje potencijalna terapijska vrijednost, i to u stanjima kao što su narkolepsija, kognitivni poremećaji, pretilost, shizofrenija, bol, ovisnost.

The histamine system regulates a variety of physiological functions, such as secretion of hydrochloric acid, neurotransmission and immunomodulation. In its core, the histamine system includes four subtypes of histamine receptors and its isoforms by which histamine, an endogenous biogenic amine, carries out its biological effects.

The aim of this master's thesis was to describe the role of histamine system in health and illnesses while reviewing most prominent scientific results that led to development of medications which achieve their effects by modulating the function of the system.

During the last few decades great progress has been made in understanding the role of histamine system in many pathophysiological processes, from ulcer and allergies, to diseases of central nervous system. For many years drugs that block histamine H<sub>1</sub>- and H<sub>2</sub>-receptors are successfully used in treatment of common medical conditions, such as allergic reactions and peptic ulcer disease. Additionally, the identification of H<sub>3</sub>- and H<sub>4</sub>-receptors opened new areas for research about physiological role of the histamine system and development of new drugs.

The potential new generations of H<sub>3</sub>- and H<sub>4</sub>-antagonists drugs are the subject of many preclinical researches with aim to establish their effectiveness and security profile as well as the optimization of the physical-chemical and pharmacological performance. In clinical studies, most promising compounds are examined for their therapeutic validity for wide variety of conditions such as narcolepsy, cognitive disorders, obesity, schizophrenia, pain and addiction.

# Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu  
Farmaceutsko-biokemijski fakultet  
Studij: Farmacija  
Zavod za farmakologiju  
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

## HISTAMINSKI SUSTAV U ZDRAVLJU I BOLESTI

**Barbara Borić**

### SAŽETAK

Histaminski sustav je uključen u regulaciju različitih fizioloških funkcija, kao što su izlučivanje želučane kiseline, neurotransmisija i imunomodulacija. Histaminski sustav u užem smislu obuhvaća četiri podtipa histaminskih receptora i njihove izoforme putem kojih histamin, endogeni biogeni amin ostvaruje svoje biološke učinke.

Cilj ovog diplomskog rada bio je opisati ulogu histaminskog sustava u zdravlju i bolesti kroz prikaz najznačajnijih znanstvenih rezultata koja su dovela do sinteze lijekova koji svoje terapijske učinke ostvaruju modulirajući funkciju tog sustava.

Tijekom nekoliko desetljeća postignut je značajan napredak u razumijevanju uloge histaminskog sustava u različitim patofiziološkim procesima, od ulkusa i alergija, do bolesti središnjeg živčanog sustava. Lijekovi koji blokiraju histaminske H<sub>1</sub>- i H<sub>2</sub>-receptora već se dugi niz godina uspješno koriste u liječenju čestih medicinskih stanja, kao što su alergijske reakcije i ulkusna bolest. Dodatno je identifikacija histaminskih H<sub>3</sub>- i H<sub>4</sub>-receptora otvorila nova područja za istraživanje fiziološke uloge histaminskog sustava te razvoj novih generacija lijekova.

Potencijalne nove skupine lijekova, H<sub>3</sub>- i H<sub>4</sub>-antagonisti predmet su brojnih pretkliničkih istraživanja, s ciljem utvrđivanja njihove djelotvornosti i sigurnosnog profila te optimiranja fizikalno-kemijskih i farmakoloških svojstava. Za neke od najperspektivnijih spojeva u kliničkim se studijama ispituje potencijalna terapijska vrijednost, i to u stanjima kao što su narkolepsija, kognitivni poremećaji, pretilost, shizofrenija, bol, ovisnost.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 51 stranica, 6 grafičkih prikaza, 4 tablice i 38 literaturna navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: *histamine, histamine receptors, antagonist, inverse agonist, antihistamines, H<sub>1</sub>- antagonists, H<sub>2</sub>-blockers, H<sub>3</sub>-blockers, H<sub>4</sub>-blockers, inhibitors of histamine release, therapy*

Mentor: **Dr. sc. Lidija Bach-Rojecky**, *izvanredna profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Ocjenjivači: **Dr. sc. Lidija Bach-Rojecky**, *izvanredna profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*  
**Dr. sc. Karmela Barišić**, *redovita profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*  
**Dr. sc. Višnja Drinovac Vlah**, *viša asistentica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Rad prihvaćen: rujan 2018.

## Basic documentation card

University of Zagreb  
Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
Department of Pharmacology  
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

### THE HISTAMINE SYSTEM IN HEALTH AND SICKNESS

**Barbara Borić**

#### SUMMARY

The histamine system regulates a variety of physiological functions, such as secretion of hydrochloric acid, neurotransmission and immunomodulation. In its core, the histamine system includes four subtypes of histamine receptors and its isoforms by which histamine, an endogenous biogenic amine, carries out its biological effects.

The aim of this master's thesis was to describe the role of histamine system in health and illnesses while reviewing most prominent scientific results that led to development of medications which achieve their effects by modulating the function of the system.

During the last few decades great progress has been made in understanding the role of histamine system in many pathophysiological processes, from ulcer and allergies, to diseases of central nervous system. For many years drugs that block histamine H<sub>1</sub>- and H<sub>2</sub>-receptors are successfully used in treatment of common medical conditions, such as allergic reactions and peptic ulcer disease. Additionally, the identification of H<sub>3</sub>- and H<sub>4</sub>-receptors opened new areas for research about physiological role of the histamine system and development of new drugs.

The potential new generations of H<sub>3</sub>- and H<sub>4</sub>-antagonists drugs are the subject of many preclinical researches with aim to establish their effectiveness and security profile as well as the optimization of the physical-chemical and pharmacological performance. In clinical studies, most promising compounds are examined for their therapeutic validity for wide variety of conditions such as narcolepsy, cognitive disorders, obesity, schizophrenia, pain and addiction.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 51 pages, 6 figures, 4 tables and 38 references. Original is in Croatian language.

Keywords: *histamine, histamine receptors, antagonist, inverse agonist, antihistamines, H<sub>1</sub>- antagonists, H<sub>2</sub>-blockers, H<sub>3</sub>-blockers, H<sub>4</sub>-blockers, inhibitors of histamine release, therapy*

Mentor: **Lidija Bach-Rojecky, Ph.D.** Associate Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Lidija Bach-Rojecky, Ph.D.** Associate Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
**Karmela Barišić, Ph.D.** Full Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
**Višnja Drinovac Vlah, Ph.D.** Research Assistant, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: September 2018.