

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА



UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC  
FACULTY OF MEDICAL SCIENCES

ИНТЕГРИСАНЕ АКАДЕМСКЕ СТУДИЈЕ ФАРМАЦИЈЕ

B22 - Медицинска хемија 2

Антагонисти хистаминских  $H_2$ -рецептора

Трећа недеља наставе

## Секреција желудачне киселине

- Желудачна киселина и протеолитички ензими су неопходни за хидролизу протеина и других састојака хране.
- Основну секреторну јединицу хлороводоничне киселине у желудачној мукози чине паријеталне ћелије које садрже  $H^+/K^+$ -*АТР*-азу, тј. јонску (протонску) пумпу која размењује јоне  $H^+$  за јоне  $K^+$ . Секреција желудачне киселине је стимулисана:
  - ⇒ медијаторима који се везују за  $H_2$ -рецепторе (нпр. хистамин или агонисти хистаминских  $H_2$ -рецептора) - у ћелији;
  - ⇒ активацијом  $G$ -рецептора гастрином - у крви;
  - ⇒ дејством ацетилхолина на мускаринске  $M_2$  рецепторе - на нивоу неурона.

## Секреција желудачне киселине

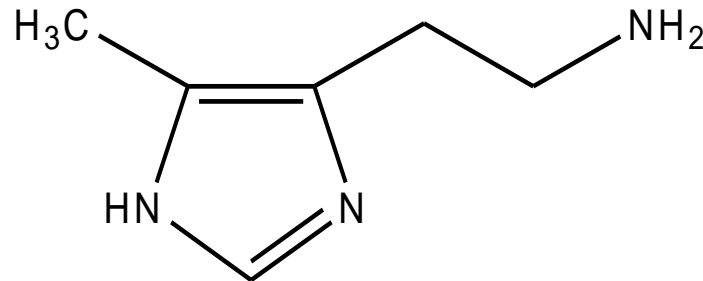
- Секреција желудачне киселине посредована гастрином и ацетилхолином се одвија кроз калцијум зависне процесе. Са друге стране, када је посредована хистамином (везивањем за  $H_2$ -рецепторе на површини паријеталних ћелија) долази до активације аденилат циклазе, пораста cAMP и активације простагландина C.
- Секреција желудачне киселине посредована аденилат циклазом може се инхибирати дејством простагландина E (*PGE*).
- Простагландини имају протективно дејство на ткиво желуца јер стимулишу епителне ћелије гастроинтестиналног тракта да:
  - секретују слуз и бикарбонате и
  - повећавају проток крви кроз желудачно ткиво.

## Хистамински $H_2$ антагонисти

- Хистамински  $H_2$  антагонисти се називају и антиулкусни лекови, а индикације за њихову примену су:
  - диспепсија;
  - горушица;
  - ГЕРБ (гастроезофагеална рефлуксна болест);
  - пептички улкус;
  - хиперсекреција желудачне киселине;
  - Цолингер-Елисонов синдром.

## Развој циметидина (5-метил-хистамин)

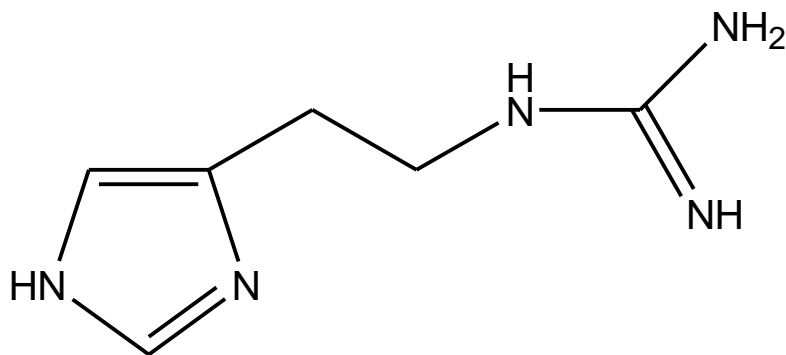
- Циметидин је развијен употребом *SAR* приступа (испитивањем односа структуре и дејства) при чему је полазна основа била структура хистамина.
- Метиловањем имидазоловог прстена хистамина у позицији 5 настао је селективни агониста хистаминских  $H_2$ -рецептора 5 метил-хистамин.



5 метил-хистамин

## Развој циметидина ( $N^{\alpha}$ -гванилхистамин)

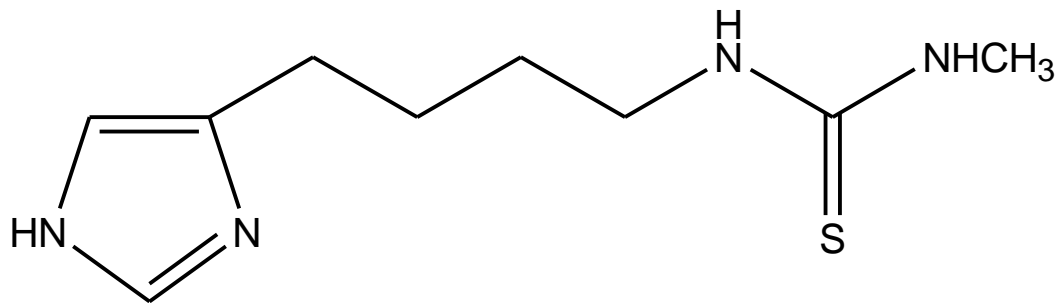
- Супституцијом амино групе, бочног ланца хистамина, гванидино групом добијен је  $N^{\alpha}$ -гванилхистамин. Овај аналог хистамина је показивао слабо антагонистичко дејство према хистаминским  $H_2$ -рецепторима.



$N^{\alpha}$ -гванилхистамин

## Развој циметидина (буримамид)

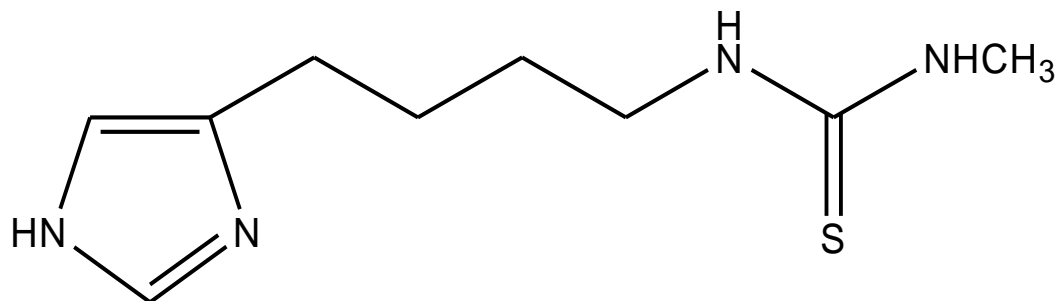
- Продужењем бочног низа N-гванилхистамина (са 2 на 4 C атома) и заменом јако базне, јонизоване гванидино групе неутралном метил-тиоуреатном групом добијен је буримамид, прототип антагониста хистаминских  $H_2$ -рецептора. Овај аналог хистамина је након *per os* примене имао малу потентност и биорасположивост.



Буримамид

## Развој циметидина (буримамид)

- Узимајући у обзир да бочни ланац буримамида, који поседује електрон-донорски карактер, фаворизује настајање нефармакофорног  $N^H$ -H таутомера имидазола уместо  $N^T$ -H који има већи афинитет за хистамински  $H_2$ -рецептор и да је директно одговоран за нижу потентност овог лека.

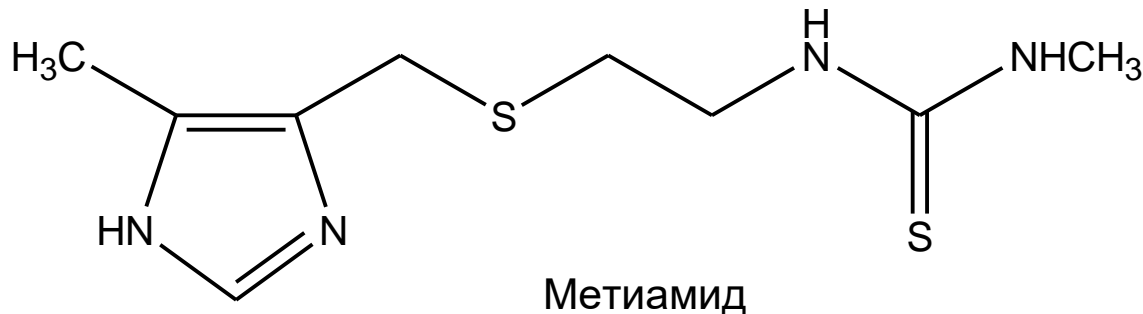


Буримамид



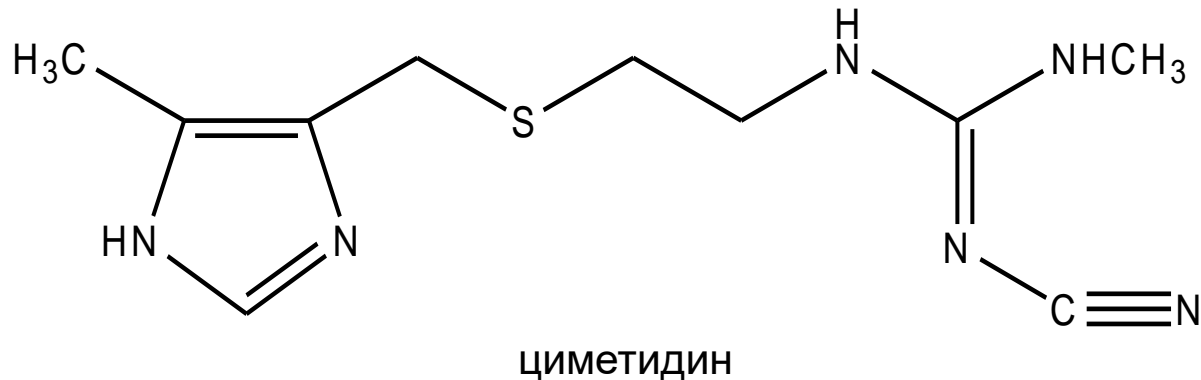
## Развој циметидина (метиамид)

- Додатним променама у структури буримамида добијен је метиамид. Увођењем електронегативне тиюетарске групе уместо метиленске групе у бочни ланац буримамида фаворизован је настанак  $N^T$ -H таутомера, а увођењем метил групе у позицију 5 имидазоловог прстена фаворизована је селективност према хистаминским  $H_2$ -рецепторима.
- Метиамид је био 10 пута јечи од буримамида, али је због постојања тиюреатне групе у структури изазивао озбиљна нежељена дејства, попут агранулоцитозе.



## Развој циметидина

- Заменом тиюреатне групе у структури метиамида цијано-имино групом добијен је циметидин. Циметидин је био први, клинички ефикасан и релативно безбедан лек који је деловао антагонистички на хистаминске  $H_2$ -рецепторе



## Развој циметидина

- Увођењем метил групе у позицију 4 имидазоловог прстена повећана је селективност према хистаминским  $H_2$ -рецепторима.
- Супституцијом једног од угљеника (у бочном четворочланом угљоводоничном ланцу) сумпором повећана је потентност лека.
- N-цијано-гванидинска група на терминалном крају бочног ланца, која је добијена увођењем електрон акцепторске цијано групе у гванидино групу, одговорна је за смањење базности једињења.

## Особине циметидина

- Циметидин је безбојан кристал врло тешко растворљив у води (1,14% на 37°C). Растворљивост се може значајно повећати додатком разблажене киселине при чему се имидазолов прстен ( $pK_a$  6,8) протонује.
- Циметидин је релативно хидрофилан молекул и његов партициони коефицијент (октанол/вода) износи 2,5. На неутралној рН (рН=7) раствор циметидина је стабилан најмање 7 дана.
- Метаболизмом циметидина настају циметидин сулфоксид и хидроксиметил-циметидин.

## Циметидин - недостаци

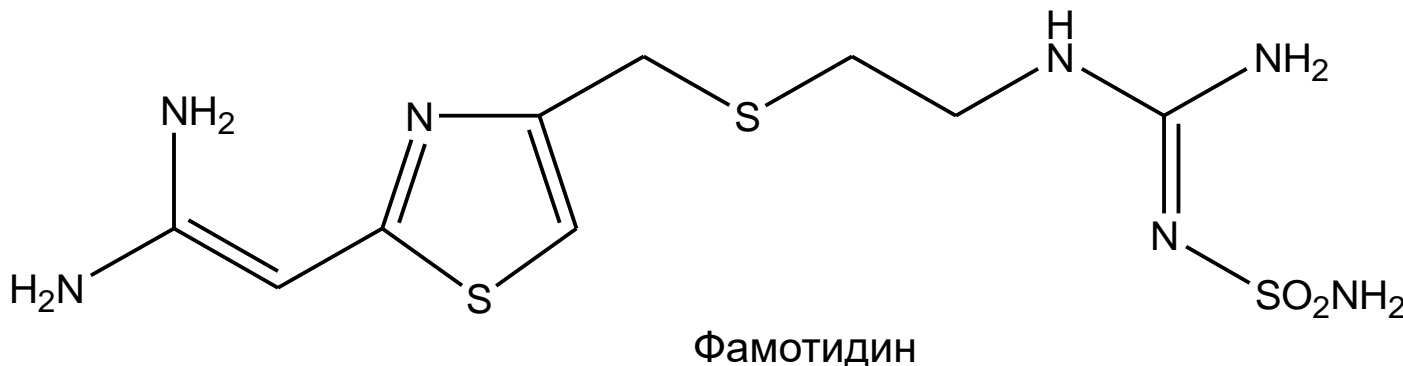
- Примена циметидина има одређене недостатке:
  - кратко време дејства (неопходна учестала примена);
  - омета синтезу полних хормона и поседује антиандрогену активност (може да доведе до гинекомастије, импотенције, галактореје);
  - конфузија код старијих пацијената са смањеном функцијом бубрега;
  - инхибиција *CYP*-изоензима и бубрежне тубуларне секреције (повећан ризик за настанак интеракција са другим лековима и повећана концентрација слободне фракције у плазми конкомитантно примењених лекова).

## Развој аналога циметидина

- Имидазолов прстен у структури циметидина највероватније је одговоран за велики број интеракција са другим лековима и нежељене реакције циметидина (пре свега ометање синтезе полних хормона). Због тога су спроведена додатна истраживања која су показала да присуство имидазоловог прстена није неопходно за антагонистички ефекат на хистаминске  $H_2$ -рецепторе.
- Заменом имидазоловог прстена фуранским (код ранитидина) или тиазолским (код фамотидина и низатидина) и увођењем базних супституената као што су гванидино група или диметил-аминометил група повећана је потентност и селективност према  $H_2$ -рецепторима, а уз то су смањене интеракције на нивоу цитохрома и бубрега.

## Особине фамотидина

- Фамотидин је тиазолски биоизостер циметидина са гванидинским супституентом у структури који мимикује имидазол у циметидину. Овај компетитивни инхибитор хистаминских  $H_2$ -рецептора је потентнији од циметидина.
- Инхибира базалну и секрецију желудачне киселине током ноћи, као и секрецију желудачне киселине стимулисану храном и пентагастрином.



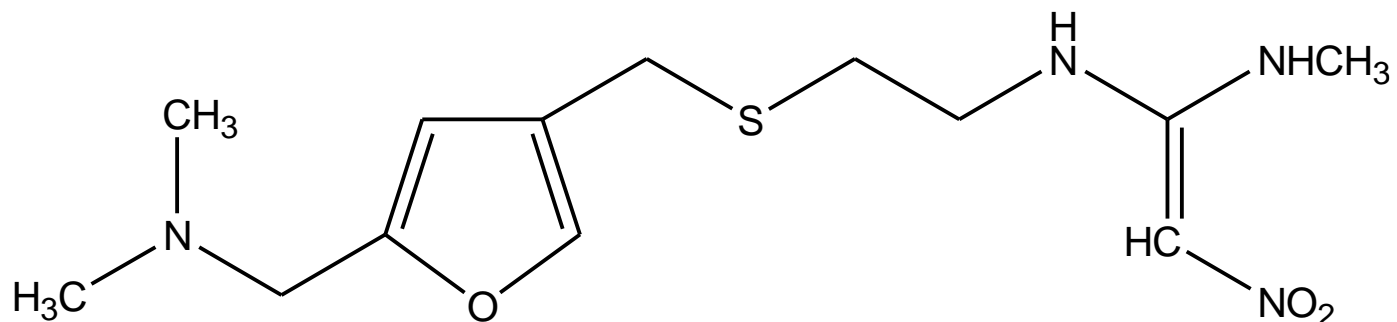
## Особине фамотидина

- Фамотидин је бео до бледо жут кристал који је врло тешко растворљив у води и практично нерастворљив у етанолу.
- Фамотидин не изазива гинекомастију, пораст нивоа пролактина, као ни импотенцију, чак ни при примени виших доза.
- Метаболизмом фамотидина настаје фамотидин сулфоксид.



## Особине ранитидина

- Ранитидин је аминоктил фурански дериват који има две  $pK_a$  вредности ( $pK_a$  бочног ланца износи 2,7, а  $pK_a$  диметиламино групе 8,2).
- Ранитидин је потентнији од циметидина, али је мање од фамотидина. Потентност лека је увећана заменом N-цијаноимино групе нитрометилењском групом.
- Ранитидин, као и већина других антагониста хистаминских  $H_2$ -рецептора је селективан само за ове рецепторе.



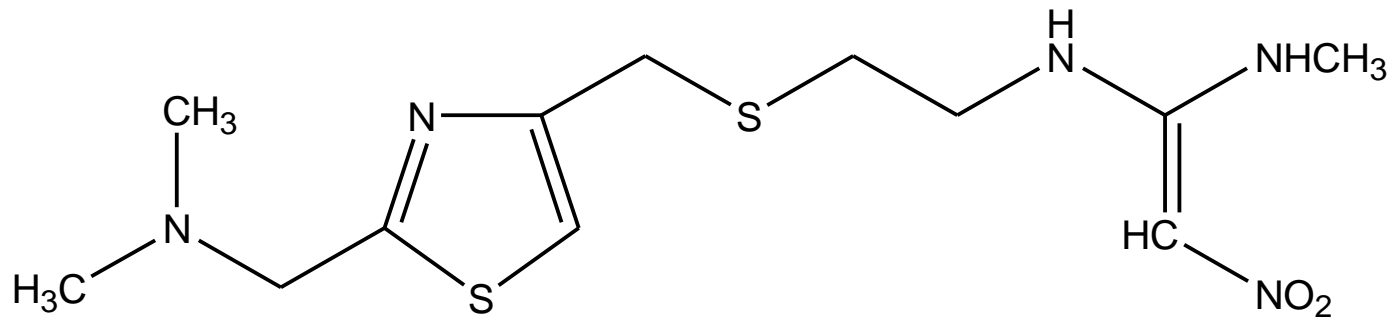
Ранитидин

## Особине ранитидина

- Ранитидин је беле боје и налази се у чврстом стању. Када се налази у облику соли хидрохлорида лако је растворљив у води.
- Ранитидин се може наћи и у виду соли бизмут-цитрата када се користи у комбинацији са макролидним антибиотцима у терапији ерадикације *H. pylori*.
- Метаболише се оксидациојом и N-деметиловањем, при чему настају: ранитидин N-оксид, ранитидин сулфоксид и N-десметил-ранитидин.

## Особине низатидина

- Низатидин је тиазолски дериват ранитидина који има две  $pK_a$  вредности ( $pK_a$  бочног ланца износи 2,1, а  $pK_a$  диметиламино групе 6,8). Потентнији је од циметидина, и делује селективно на хистаминске  $H_2$ -рецепторе.



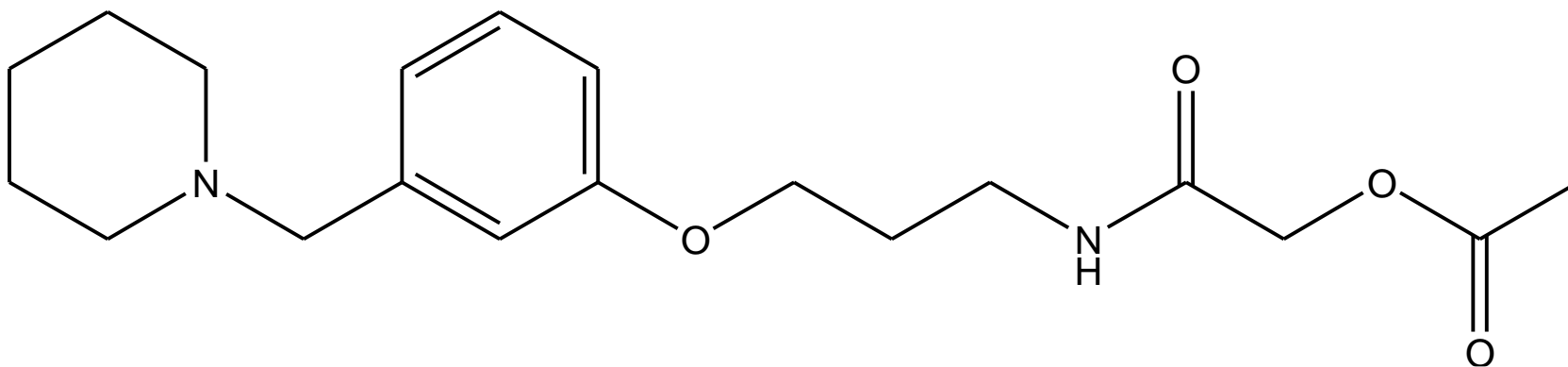
Низатидин

## Особине низатидина

- Низатидин је кристал прљаво беле боје, лако растворљив у води, алкохолу и хлороформу.
- Метаболише се оксидацијом и N-деметиловањем, при чему настају: низатидин сулфоксид (6%), N-десметилнизатидин (7%), низатидин N-оксид (оксидација диметиламинометил групе).

## Пиперидинилметил-феноксипропилни аналог - роксатидин

- Роксатидинацетат је N-супституисани ацетилоксиамид. N-пиперидинилметил-феноксипропилни део молекула је одговоран за висок афинитет овог молекула према хистаминским  $H_2$ -рецепторима.
- За липофилни карактер молекула је одговоран бензенов прстен, док је за хидрофилни карактер одговорна ацетилокси-ацетамидо група.



Роксатидин

## Фармакокинетичке карактеристике антагониста хистаминских $H_2$ -рецептора

- Циметидин, ранитидин и фамотидин имају мању биорасположивост након *per os* примене у односу на низатидин, јер подлежу метаболизму првог проласка кроз јетру.
- Већи део унете дозе антагониста  $H_2$ -рецептора се из организма елиминише у непромењеном облику путем бубрега.
- Полувреме елиминације ових лекова износи од 1-4 часа, при чему низатидин има најкраће време полуетиминације.

## Фармакокинетичке карактеристике антагониста хистаминских $H_2$ -рецептора

- Захваљујући сличним структурним карактеристикама већина ових молекула се метаболише N- и S-оксидацијом.
- Додатна места за оксидацију су:
  - имидазолов прстен код циметидина,
  - N,N-диметил група код низатидина и ранитидина.
- Метаболити антагониста хистаминских  $H_2$ -рецептора су неактивни или пак имају мању активност у односу на полазни лек.

# Фармакокинетичке карактеристике антагониста хистаминских $H_2$ -рецептора

Име лека	Релативна потентност	Биорасположивост након per os примене	Метаболити	% Метаболисане дозе	Елиминација
Циметидин	1	63-78	S-оксид, Хидрокси- метил	25	Бубрег
Фамотидин	40	37-45	S-оксид	30	Бубрег
Низатидин	10	98	N2-десметил, N-оксид	37	Бубрег
Ранитидин	6	52	N2-десметил, N-оксид, S-оксид	30	Бубрег, жуч