



Artery Academy

Done by Hawazen

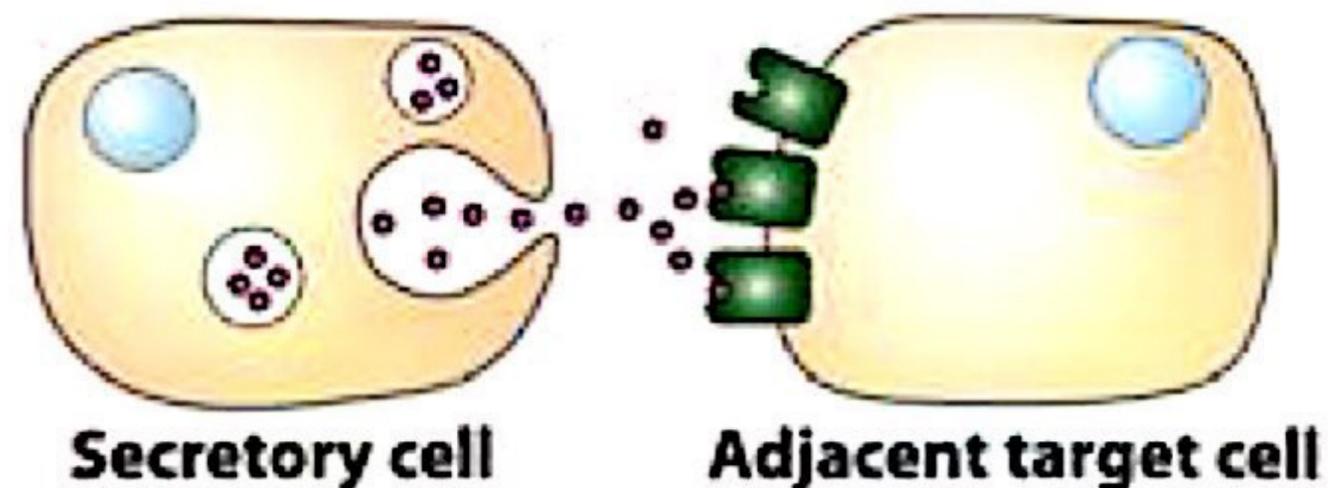
Autocoids

Pharmacology II
Dr. Heba Khader



Autocoids

- Autocoids are naturally occurring substances which originate from diffuse tissues and produce intense pharmacologic action near their site of formation and release- termed "local hormones".
- **Histamine and serotonin (5-hydroxytryptamine; 5-HT)** are the most important amine autocoids.
- The **ergot alkaloids** are a heterogeneous group of drugs (not autocoids) that interact with serotonin receptors, dopamine receptors, and α receptors.
- Other autocoids are **eicosanoids, vasoactive peptides** and **nitric oxide**.



actocoids هو عبارة عن (Local hormones) (مثل نيوترانزيميتز، ولاهرمونات تُفرز من glands
أبداً) لكن هي عبارة عن هرمونات تُفرز من خلية محددة ويتأثر على الخلايا الي حولها، ما تروج للأماكن
بعيدة أبداً، تأثيرها موضعي (Local)

أشلة على actocoids (Histamine) صرح إنه إلهيستامين إله resaptor بال nerves sys
(Serotonin) بس حان يشغل as actocoids

إذك يُعتبر actocoids (produce intense pharmacologic action near their site of formation and release termed.)

تغطي تأثير دوائي بالقرب من حورتها وتكوينها (هرمون حلي)

ergot alkaloids (مثل actocoids أبداً) إنا دواء لينغل مع Serotonin re
dopamine re
 α receptors
(مجموعة غير متجانسة)
من الأحوال

عندي أنواع أخرى من Autocoids
(مذكورين بالسلايد مقابزة أكتهم ن)

ergot مثل شبي طبيعي جسمنا أبداً، مثل (actocoids) بيعالوا toxic effect على أجسادنا
أو عاملين منهم drug إله (uses) ممتينة.

Histamine

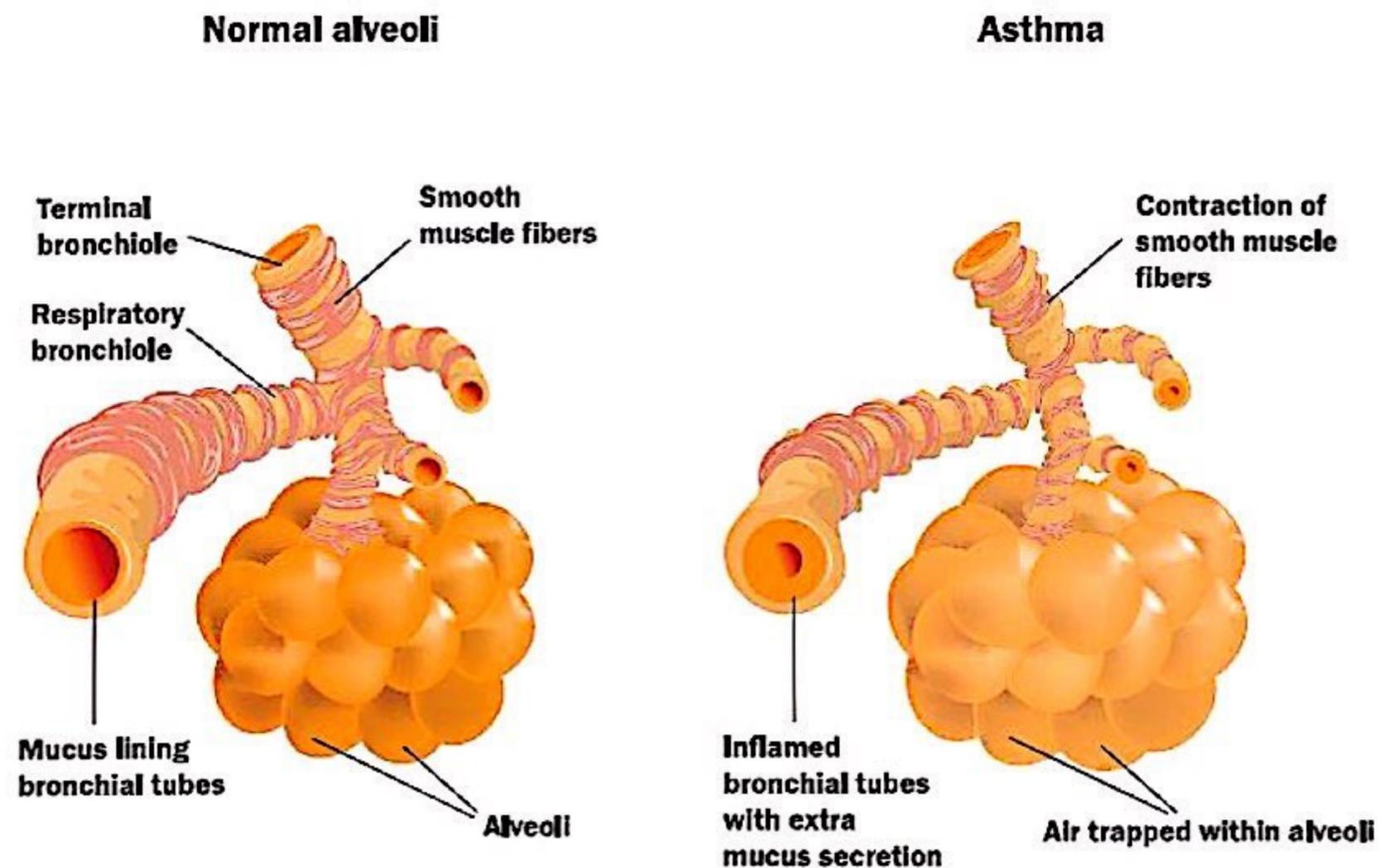
- **Histamine** is released from mast cells in response to IgE-mediated (immediate) allergic reactions, this autacoid plays a pathophysiologic role in seasonal rhinitis (hay fever) and urticaria.
- Histamine also plays a physiologic role in the control of acid secretion in the stomach and as a neurotransmitter.



Histamine

Clinical use:

- In pulmonary function laboratories, histamine aerosol has been used as a **provocative test** of bronchial hyperreactivity. **Histamine** has no other current clinical applications.



Histamine!

→ ① IgE-mediated allergic reactions
الأشخاص حساسين مثلًا لبرصة فشيخة أو مثلًا عندهم حساسية الربيع (hay fever) بالتالي جسمهم تلقائيًا يفرز الهيستامين (mast cells) التي تفرز الحمض الهستاميني (acid) إلى وظائف الجسم

إلى وظائف الجسم
أو يصير له releas بالجسم
لسبب، يرتبط بالمستقبل
الخاص فيحدثه effect
بالجسم

Mast cells

(This acid plays a PATHOPHYSIOLOGICAL role)

⇒ تظهر الأعراض بشكل خارجي مثلًا يصير له طفح حملي (لون أحمر على الجلد)

② Release in GI

يجب فعل Acid control، يفرز acid ليصير له secretion بالمعدة

(plays as PHYSIOLOGICAL role)

منها هي الوظائف الرئيسية، الوظائف العادية للهستامين عزيزي لصيد الحشرات!

⇒ طبخًا للهستامين لا يعتبر مستخدمًا كدواء أبدًا، يستخدمه غالبًا في (Lab test) بس!

⇒ Histamine has no other current clinical applications.

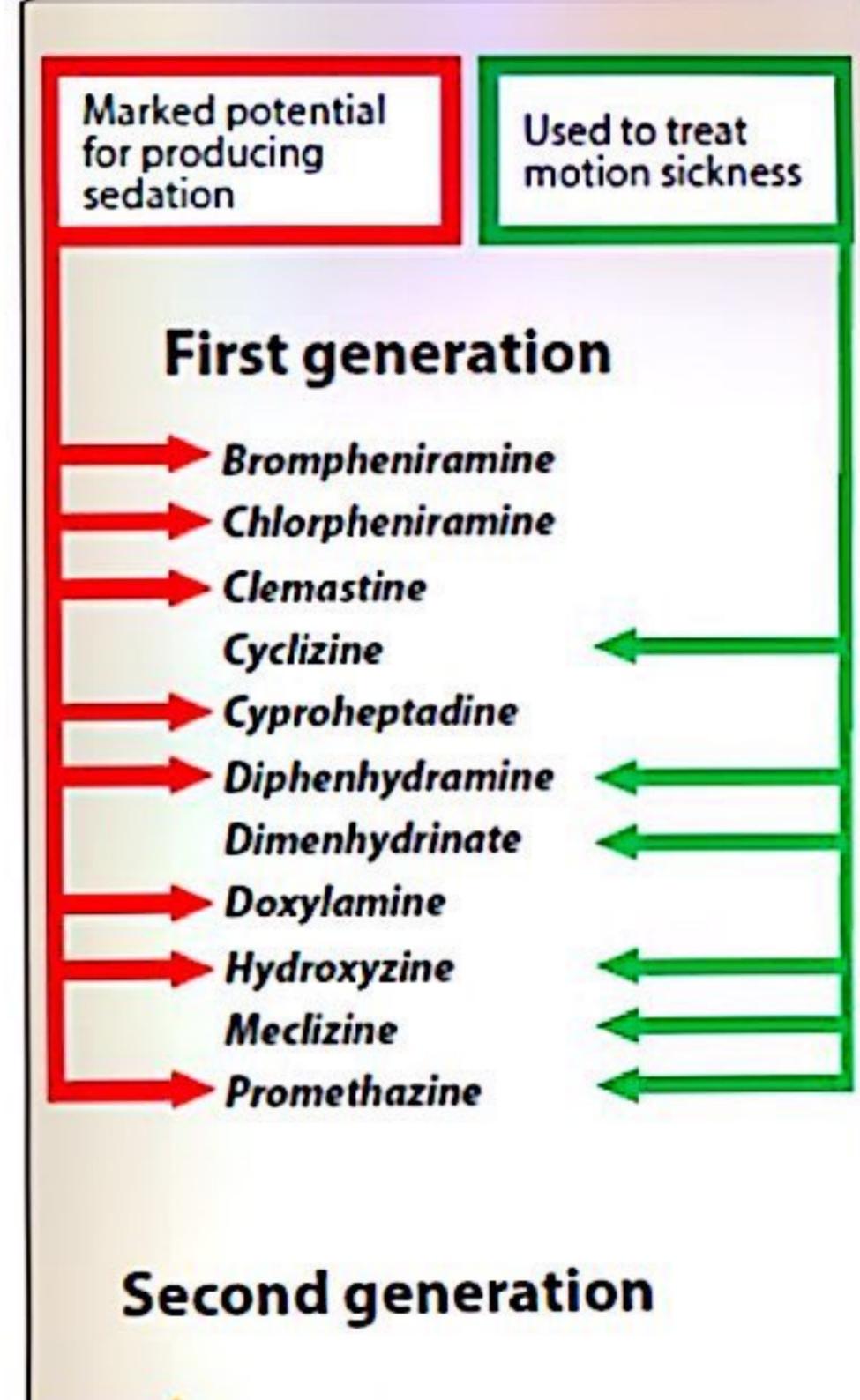
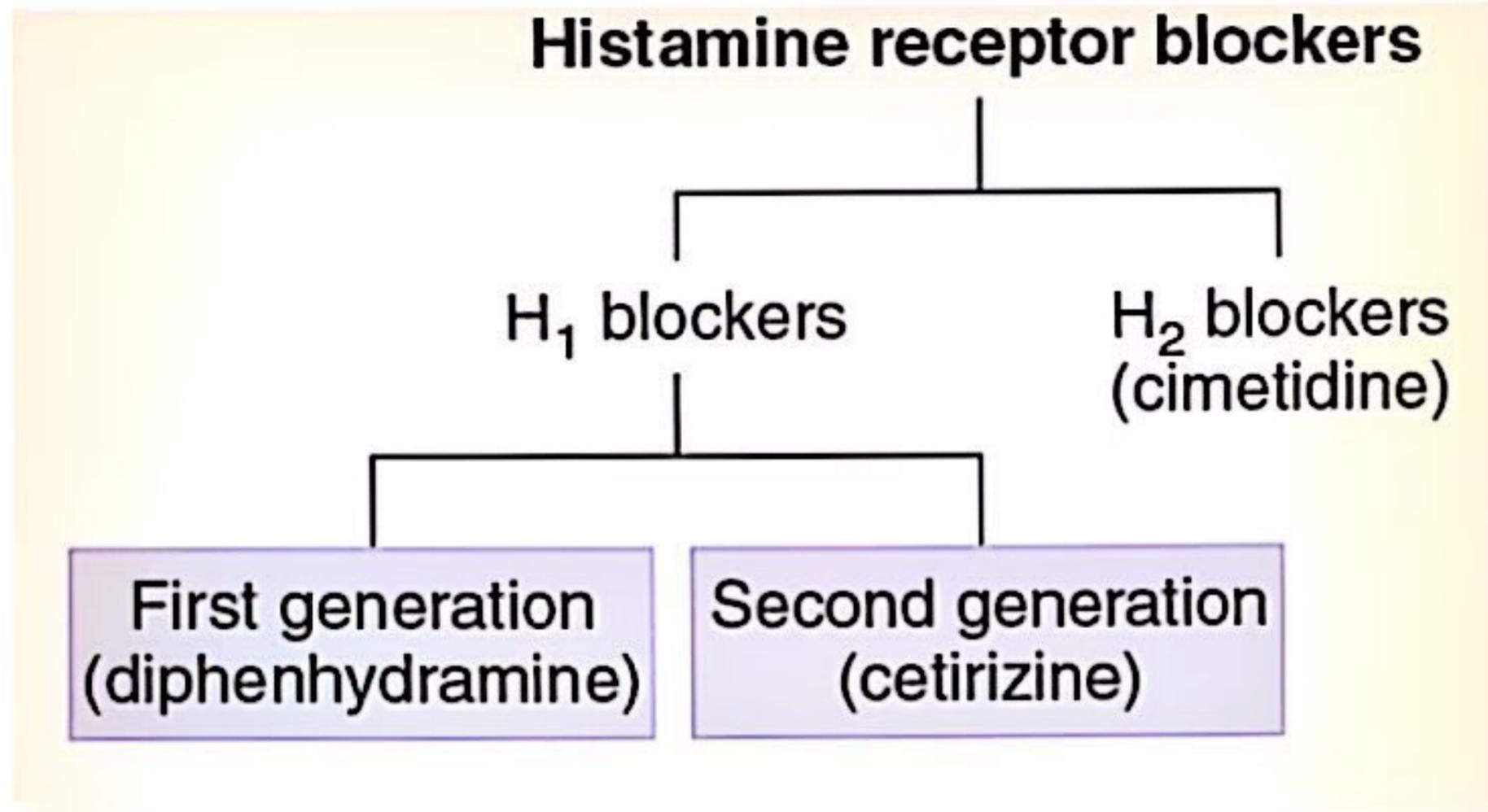
Histamine Receptors

- Four subtypes (H1, H2, H3, H4), all are GPCRs.
- Most of pharmacologic effects of histamine are mediated by H1 and H2 receptors.
- **H1 Receptor**
- Gq-coupled receptor mediates allergic reactions.
- Typical responses include pain and itching in the skin, bronchoconstriction, vasodilation (caused by release of nitric oxide) and local edema.
- **H2 Receptor**
- Gs-coupled receptor mediates gastric acid secretion by parietal cells in the stomach.

Histamine Antagonists

- The effects of histamine released in the body can be reduced in several ways:
 - 1) **Physiologic antagonists** , especially **epinephrine**
 - This is important clinically because injection of epinephrine can be lifesaving in systemic **anaphylaxis** and in other conditions in which massive release of histamine and other more important mediators occurs.
 - 2) **Release inhibitors** reduce the degranulation of mast cells
 - **Cromolyn** and **nedocromil** appear to have this effect and have been used in the treatment of asthma.
 - 3) **Histamine receptor antagonists** represent a third approach to the reduction of histamine-mediated responses.

Histamine Receptors Blockers

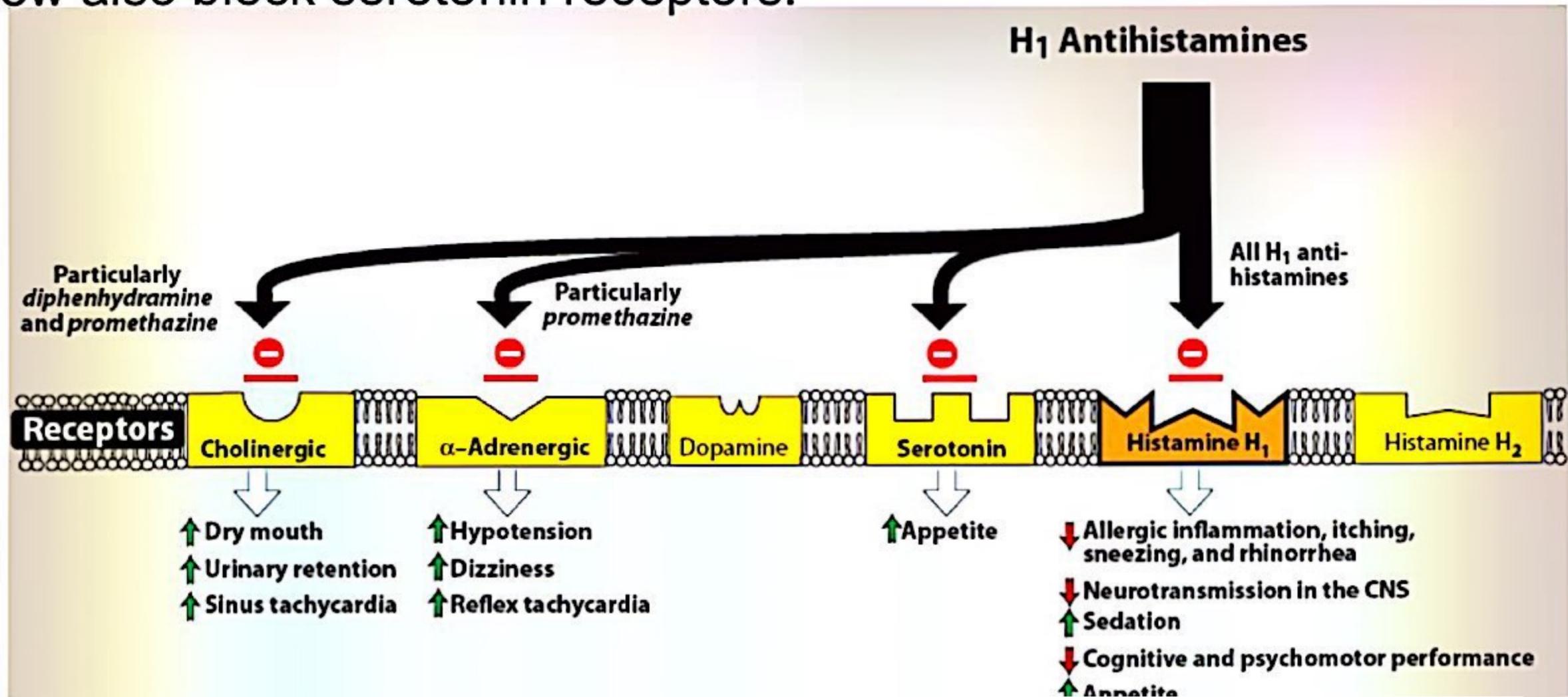


Histamine H1 Antagonists

- Two major subgroups or “generations” have been developed:
- **First**-generation H1 blockers:
- Typified by **diphenhydramine**, are **highly sedating** agents with significant autonomic receptor-blocking effects on muscarinic and alpha receptors.
- A newer subgroup of first-generation agents (**Chlorpheniramine** and **cyclizine**) is **less sedating** and has much less autonomic effect.
- **Second**-generation H1 blockers:
- **Cetirizine**, **fexofenadine**, and **loratadine**, are far less lipid soluble than the first-generation agents and have further **reduced sedating** and autonomic effects.

Histamine H1 Antagonists

- H1 blockers are competitive pharmacologic antagonists at the H1 receptor.
- Because their structure closely resembles that of muscarinic blockers and α -adrenoceptor blockers, many of the first-generation agents are potent pharmacologic antagonists at these autonomic receptors. A few also block serotonin receptors.



Histamine H1 Antagonists

Pharmacokinetics:

- All H1 blockers are active by the **oral route**.
- Several are promoted for **topical use** in the eye or nose.
- They are widely distributed throughout the body, and the first-generation drugs enter the central nervous system readily.
- Several of the second-generation agents are metabolized by the CYP3A4 system and thus are subject to important interactions with other drugs (such as ketoconazole) or food (grapefruit juice) that inhibit this subtype of P450 enzymes.
- Most first-generation drugs have an effective duration of action of 4–6 hours following a single dose, but cetirizine and several second-generation agents are longer-acting, with a duration of action of 12–24 hours.



Histamine receptors

⇒ H1 receptor

الهستامين إذا ما حاد release من mast cell يرتبط على H₁ لذلك هو يكثر allergic reac.

بالتالي راج ينتج عنده responses مثل

pain, itching in the skin, bronchoconstriction

... etc.

⇒ H2 receptor

الهستامين يصير له release من parietal cells الموجودة في المعدة، ويتم استقباله من قبل H₂

Histamine Antagonists

نقدر انه نقال effect و released لزيادة الهستامين بالجسم من خلال anti-Histamine وأيضا.

① physiologic antagonists especially (Epinephrine)

← مهم بشكل سريري لأن حقن epinephrine جيد في الحالات المفترضة بالملاء الهستامين ما يعطى الحالات الحساسية من الربيع.

② Release inhibitors

← تقال تقال mast cell

③ Histamine receptor antagonists

Histamine H₁ Antagonists

① first generation H₁ blockers

الأدوية هائي تنعس بطريقه عالية جدًا
تعتبر (highly sedating)، وكما قل نسبة وصول
الدواء لا CNS، يقل عندي تأثير (sedating)
لذلك تعتبر هذه الأدوية نسبة عالية لوصول
لا CNS

(سألت الدكتور كيف نقتل من نسبة تأثير
النفاذ يلي تحطنا اياه هائي الأدوية؟)
← من خلال إضافة polar group

② Second-generation H₂

Less lipid soluble than the
first, and have reduced
sedating

(دخلهم لا CNS مكنهم وسبب معروف)

← سألته يد (7) في عنار نسبة فوضح فيها receptors
في حالة ارتباط فيها anti-histamines متوهي
التأثيرات يلي مكن تظهر عندي. (حفظ)

Histamine Receptors Blockers

H₁ blockers

H₂ blockers

first generation

second generation

فوضح عندي فقط ما أثر باللون الأحمر
واللون الأخضر، بالنسبة للون الأحمر
هائي الأدوية كثير تنعس، تأثيراتها
عالي جدًا، أما يلي ما أثر عليهم بالأخضر
هم لينتسوا 50% بس أقل أثر.

← H₁ first generation
ممكن يرتبطوا على other receptor
selective receptor

(as → muscarinic
receptor)

← أما بالنسبة لل Second generation

يلي ما أثر بهم بالأخضر ههولك لينتسوا
بس بنسبة كثير قليلة

أما بالنسبة يلي باللون الأزرق ههولك
لينتسوا بالدرجة non-sedating

Pharmacokinetics :-

أدوية الجلد، التي تستخدم بشكل oral، برهنه topical use على شكل كريات أو شوكا كان على العين والأنف، وطبخا topical ما يدخلوا لا CVS بالتالي بين محسوس

تعتبر هاي الأدوية شغلها واسع النطاقه (highly distributed) في جميع أنحاء الجسم وطبخا حركينا تأثرها عالي على CVS حيث أنها تدخل بشكل سريع وبسهولة لاحتاج حبة واحدة باليوم بس، أكثر من حبة.

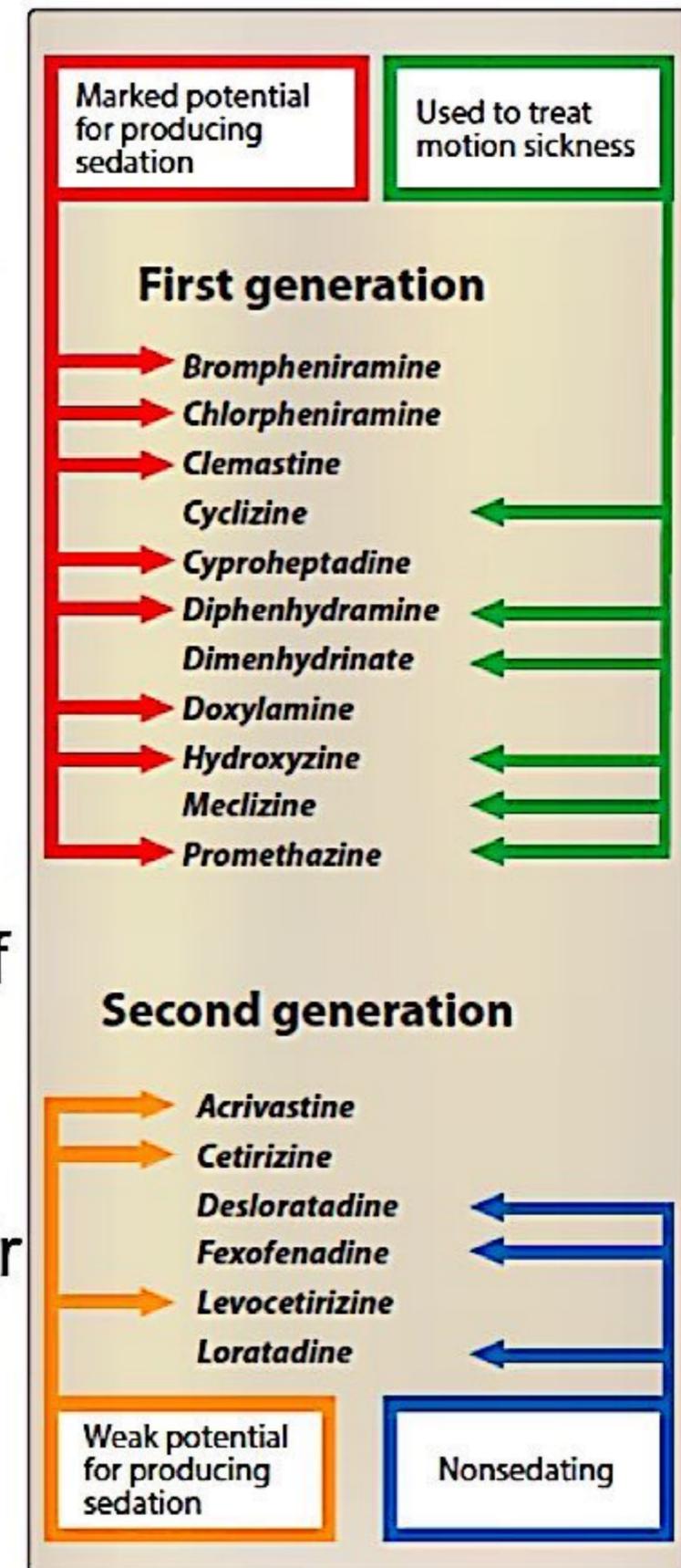
أدوية لسكنه يصيرها metabolized عن طريقه (CYP3A4)، تحتاج حبة واحدة باليوم أو مرة واحدة باليوم، ويمكن تغل interactions مع drugs ثانية مثل (Ketoconazole) وجران مع ال (grapefruit juice)

first, duration لها قليل (4-6 h) (تحتاج أكثر من جرعة باليوم)، ولكن Cetirizine و second أطول بكثير (يوم كامل (12-24 h) تحتاج جرعة واحدة باليوم)

Histamine H1 Antagonists

- **Clinical Uses**

- H1 blockers have major applications in allergies of the immediate type (ie, those caused by antigens acting on IgE antibody-sensitized mast cells). These conditions include hay fever and urticaria.
- **Diphenhydramine, dimenhydrinate, cyclizine, meclizine, and promethazine** are used as anti-motion sickness drugs.
- **Diphenhydramine** is also used for management of chemotherapy-induced vomiting.
- Adverse effects of the first-generation H1 blockers are sometimes exploited therapeutically (eg, in their use as hypnotics in over-the-counter sleep aids).



Histamine H1 Antagonists

Clinical Uses:

Nausea and Vomiting of Pregnancy “morning sickness”

- **Doxylamine**, an ethanolamine H1 antagonist, is used for this application as a component of Bendectin, a prescription medication that also contained pyridoxine.
- The piperazine derivatives (hydroxyzine, cyclizine, meclizine) are not used because they demonstrated that they have teratogenic effects in rodents.

« رَبِّ اسْمِعْ لِي هَدْيِي وَيَسِّرْ لِي أَمْرِي وَارْحُ قَلْبِي »

Clinical Uses :

1. first تستخدم في كل تأثيرهم ل CNS بالتالي ما ينحصر استخدامها كمناداة للحساسية، أهم الاستخدام
أضرب على عكس ال second تأثيرهم ما يجعل لا CNS / ابتداء بالتالي ينحصر استخدامها بس
5 (anti allergies)

أذات ال first تستخدمها كعلاج للحساسية (الحساسية يلي تسببها mast cells) ويلي ينتج عن ذلك
حالات حساسية الربيع، والurticaria

2. من كودة عندي الأدوية يلي تستخدم anti motion sickness، وتعتبر أيضا دواء **Diphenhydramine**
جزء منهم ويلي تحت **Chemotherapy-induced vom**

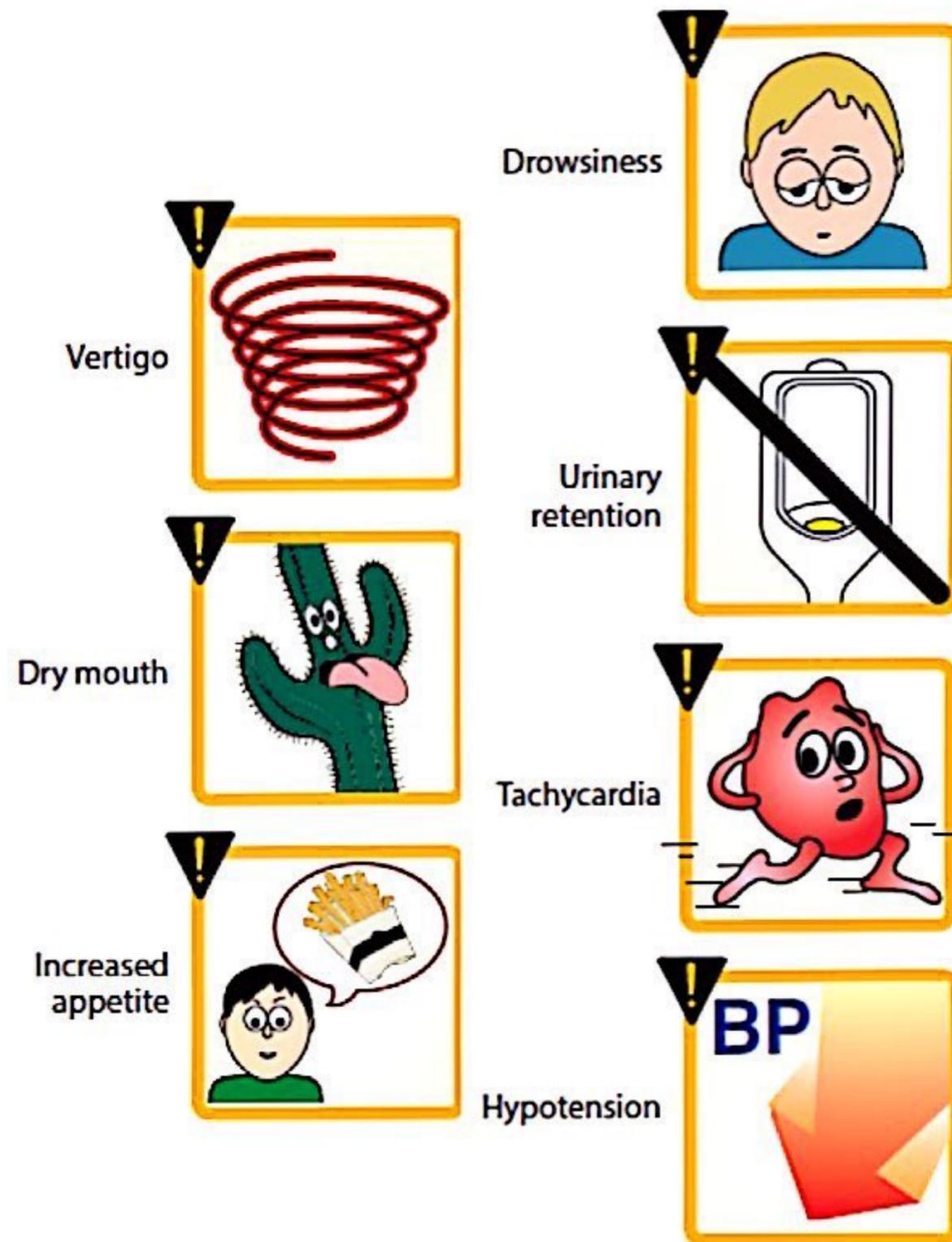
3. يستخدموا ال first أيضا كمنومات أو كمساعدة على النوم حيث أنها لا تستلزم ومفحة لبيئة أبدأ.

4. عنا الخنازير و لقي د أثناء الحمل (morning sickness) يتم استخدام **Doxylamine** وهاد الدواء
طوي على **Bendectin** و **pyn doan** (خنازير ومفحة لبيئة)

5. لا تستخدم الأدوية التي تحتوي على (piperazine) أو مشتقاته قبل (مذكور باللبنة)
للمرأة الحامل لأنه لا effect **rodents** (ما شرحها)

Histamine H1 Antagonists

- **Side Effects**
- **Sedation** is common, especially with diphenhydramine and promethazine. It is much less common with second-generation agents, which do not enter the CNS readily.
- **Antimuscarinic effects** such as dry mouth and blurred vision occur with some first-generation drugs in some patients.
- **Alpha-adrenoceptor blockade**, which is significant with promethazine, may cause orthostatic hypotension.



Sedation

Antimuscarinic effect

Side effects

Alpha adrenoceptor blockade

* Sedation ⇒ نغيد ونكسر نفس كحكي
تأثير الـ first أعلى من الـ second
لأنه يدخل على CNS... الخ

* Antimuscrinic ⇒ تسبب قلة
dry mouth (حفاف بالفم)
blurred vision (غباش)
عادة من الـ first فاي للأعراض

* Alpha ⇒ وغالباً تحدث من
الـ promethazine فاي يؤدي أيضاً
طويت الـ hypotension

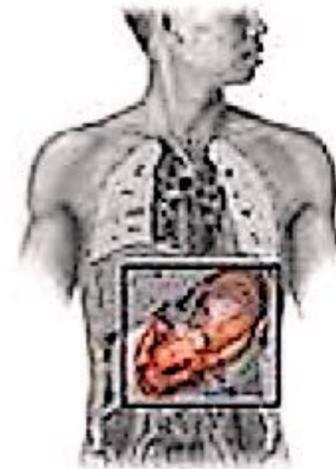
* هناك خدمات كل حاجة مختلفة بالـ H₁ يا عزيزي لمزيد لاني 8 ١١

Histamine H₂ Antagonists

- Four H₂ blockers are available; **cimetidine** is the prototype. **Ranitidine, famotidine, and nizatidine** differ only in having fewer adverse effects than cimetidine.
- They are orally active, with half-lives of 1–3 h. But because they are all relatively nontoxic, they can be given in large doses, so that the duration of action of a single dose may be 12–24 h.
- Cimetidine is a potent inhibitor of hepatic drug-metabolizing enzymes. Ranitidine has a weaker inhibitory effect.

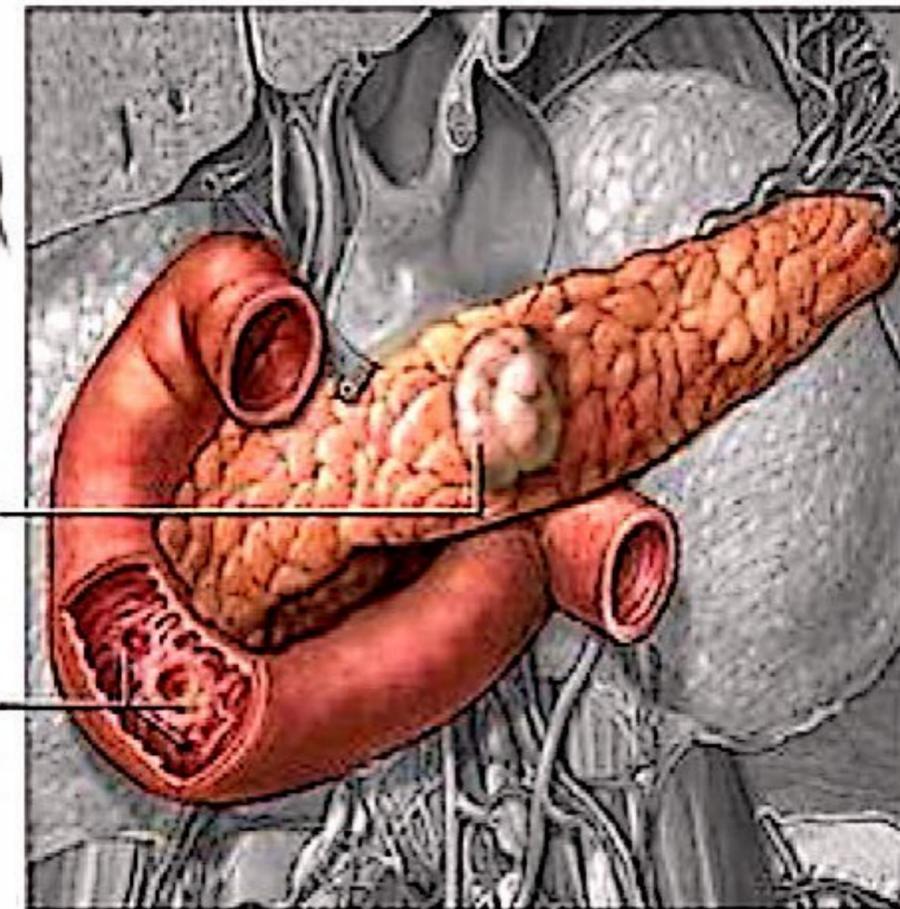
Histamine H2 Antagonists

- The only therapeutic effect of clinical importance is the reduction of gastric acid secretion, but this is a very useful action.
- Used in:
 - – duodenal and gastric ulcers
 - – Zollinger-Ellison syndrome, which is associated with gastrinoma and characterized by acid hypersecretion.
- Although these agents are not the most efficacious available, their ability to reduce gastric acid secretion with very low toxicity has made them extremely popular as over-the-counter preparations.



Zollinger-Ellison tumor in pancreas

Duodenal ulcers due to hyperacidity



Histamine H₂ Antagonists

* منكوور عني أدوية H₂ وأهمها مبيًا cimetidine (الخيار الأول) ولوجها أدوية أخرى مثل Ranitidine, famotidine, nizatidine. لفره بينهم وبين cimetidine إنهم لهم adverse effect أقل منها وبعًا هم orally وعندهم half-lives عيادار

ولا يقترن نسبةً، فإادي نقدر نعطيه جرعات كبيرة حيث مفعولها يستقر (12-24) ساعة

يعتبر cimetidine كونه الخيار الأول مبه قوي لـ hepatic drug metabolizing حيث إنه Ranitidine أخف منها من ناحية التنبيه

عسا بالنسبة للاستخدام الرئيسي لأدوية H₂ نستخدنها لنقل من إفراز gastric acid وأيضا نستخدنها في القرحة والحرقنة (duodenal and gastric ulcers)

وحدات لعلاج متلازمة إسمها Zollinger-Ellison وهي مالتح يكون عني فرط عالي من إنتاج acid (hypersecretion)

(لا تحتاج إلى وصفة طبية، ومفعولها جيد، وسميها قليلة) (Said قيل أو وصف) effect

Ergot alkaloids

- These complex molecules are produced by a fungus found in wet or spoiled grain.
- Most ergot alkaloids are partial agonists at alpha adrenoceptors and 5-HT receptors, and some are potent agonists at dopamine receptors.



Ergot Alkaloids

- Clinical uses:

1. Migraine

Ergotamine have been used for migraine headache.

1. Obstetric bleeding

Ergonovine and **ergotamine** are effective agents to reduce postpartum bleeding.

2. Hyperprolactinemia

Bromocriptine and **pergolide** have been used to reduce prolactin secretion (dopamine is the physiologic dopamine receptor agonist).

3. Parkinsonism

Both **bromocriptine** and **pergolide** have been used in the treatment of Parkinson's disease as they are dopamine receptor agonists..

Ergot alkaloids

Toxicity

- The toxic effects of ergot alkaloids are quite important, both from a public health standpoint (epidemics of ergotism from spoiled grain) and from the toxicity resulting from overdose or abuse.

1) Vascular Effects

- Severe prolonged vasoconstriction can result in ischemia and gangrene. The most consistently effective antidote is nitroprusside.

2) Gastrointestinal Effects

- Ergot alkaloids cause gastrointestinal upset (nausea, vomiting, diarrhea) in many persons.

3) Uterine Effects

- Marked uterine contractions may be produced.
- Although abortion resulting from the use of ergot for migraine is rare, most obstetricians recommend avoidance or very conservative use of these drugs as pregnancy progresses.

4) CNS Effects: Hallucinations

Ergot alkaloids

فيكون موجود بالفتح المحض أو بالربط (لون السودزي يأتي موضع بالمشورة)، يمكن يستغلوا كagonists على α وعلى 5-HT وعلى dopamin

كانوا زفان ما يعرفوا الناسا إنه إذا أكلوا قح خرابه أو فممن يؤدي إنه يسبب toxic عندهم

① Vascular effects

إذا ما تعالج يؤدي إنه يصير عندهم ischemia
و يمكن يظنوا إنه يقطعوا الأطراف عندهم
العلاج في هاي الحالة هو

nitroprusside

② GI effect

(Vomiting, nausea, diarrhea)

③ Uterine effect

لتسبب يصير عندي uterine contraction
مثلا لو كانت دمه حامل فهاد الإشي
داع يسبب الإجهاد

④ CNS effects

(الهولوسة)

Clinical uses

migraine

(الصداع النصفي)

أفضل علاج يستخدم في حالة

Ergotamine الإصابتة بالصداع

Obstetric

bleeding

(نزيف الولادة)

يستخدم كلاً من

Ergonovine, ergotamine

← كل هائي لأدوية طبيعياً تعمل تأثير هائي الأعراف (لناحية نتيجة أكل تقع الحفنة والخربان)

Parkinsonism

bromocriptine, pergolide

hyperprolactinemia

Bromocriptine, تستخدم

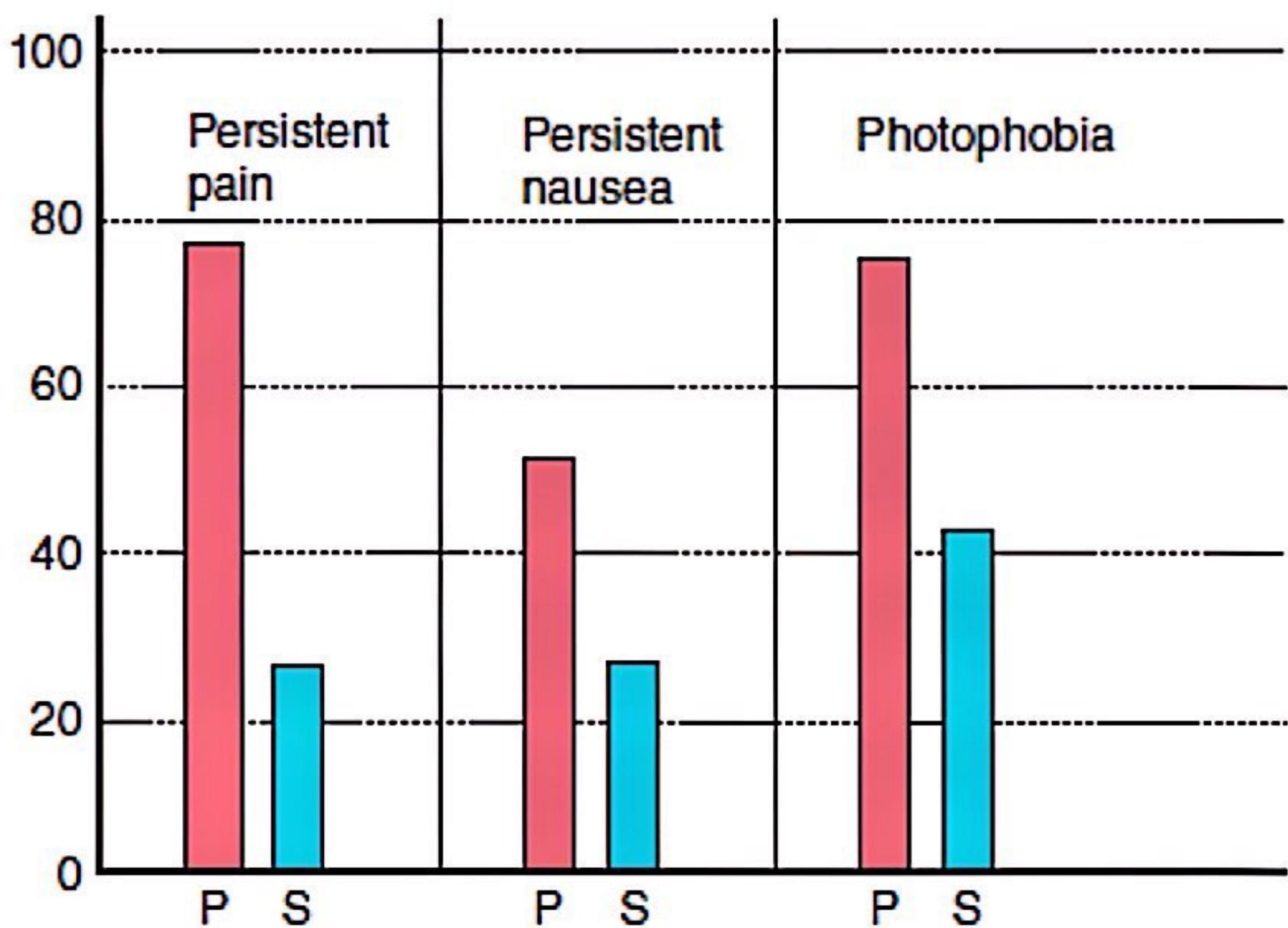
pergolide و

Serotonin (5-Hydroxytryptamine)

Serotonin (5-hydroxytryptamine, 5-HT)

- Serotonin plays a physiologic role as a neurotransmitter in both the CNS and the enteric nervous system.
- In spite of the very large number of serotonin receptors (14 identified to date), most of the serotonin *agonists* in clinical use act at 5-HT_{1D} receptors. Serotonin *antagonists* in use or under investigation act at 5-HT₂ and 5-HT₃ receptors.
- Serotonin has no clinical applications, but other more selective agonists are useful.
- 5-HT_{1D} Agonists
- **Sumatriptan** is the prototype. **Naratriptan** and other "-triptans" are similar to sumatriptan.
- They are the first-line treatment for acute migraine and cluster headache attacks.

Percent of patients



Treatment (P = placebo, S = sumatriptan)

- Sumatriptan and its congeners are currently first-line therapy for acute severe migraine attacks in most patients.
- Anti-inflammatory analgesics such as aspirin and ibuprofen are often helpful in controlling the pain of migraine.
- Rarely, parenteral opioids may be needed in refractory cases.
- Propranolol, amitriptyline, and some calcium channel blockers (verapamil) have been found to be effective for the prophylaxis of migraine in some patients. They are of no value in the treatment of acute migraine.
- The anticonvulsants valproic acid and topiramate have also been found to have some prophylactic efficacy in migraine.

TABLE 16-6 Pharmacokinetics of triptans.

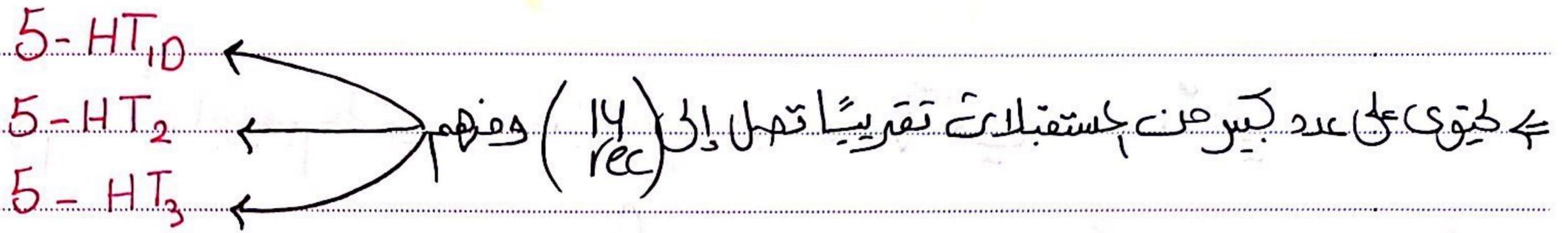
Drug	Routes	Time to Onset (h)	Single Dose (mg)	Maximum Dose per Day (mg)	Half-Life (h)
Almotriptan	Oral	2.6	6.25-12.5	25	3.3
Eletriptan	Oral	2	20-40	80	4
Frovatriptan	Oral	3	2.5	7.5	27
Naratriptan	Oral	2	1-2.5	5	5.5
Rizatriptan	Oral	1-2.5	5-10	30	2
Sumatriptan	Oral, nasal, subcutaneous, rectal	1.5 (0.2 for subcutaneous)	25-100 (PO), 20 nasal, 6 subcutaneous, 25 rectal	200	2
Zolmitriptan	Oral, nasal	1.5-3	2.5-5	10	2.8

Serotonin (5-hydroxytryptamine, 5-HT)

- 5-HT₂ antagonists
- **Ketanserin, phenoxybenzamine, and cyproheptadine**
- They are used in carcinoid tumor, a neoplasm that releases serotonin and other substances and causes diarrhea, bronchoconstriction, and flushing.

- 5-HT₃ antagonists
- **Ondansetron, granisetron, and dolasetron.**
- They are extremely useful antiemetic drugs.

(Serotonin)



• 5-HT_{1D} Agonists ← يستغلوا على

مثل

Sumatriptan (first line)

Naratriptan

↳ They are the first line treatment for acute migraine and cluster headache attacks.

• 5-HT₂ antagonists

Ketanserin

phenoxybenzamine

ciproheptadine

• 5-HT₃ antagonists

Ondansetron

granisetron

dolasetron