

ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΟ ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Το περιφερικό νευρικό σύστημα αποτελείται από τα νεύρα εκτός του εγκεφαλονωτιαίου άξονα και περιλαμβάνει:

- τα σωματικά νεύρα
- το Αυτόνομο Νευρικό Σύστημα (ΑΝΣ).

Τα σωματικά νεύρα είναι κινητικά (απαγωγά) και αισθητικά (προσαγωγά). Ξεκινούν από το νωτιαίο μυελό και καταλήγουν, χωρίς διακοπή, στους σκελετικούς μυς.

Το ΑΝΣ υποδιαιρείται στο συμπαθητικό και στο παρασυμπαθητικό και ρυθμίζει τη δραστηριότητα λείων μυών και αδένων, που λειτουργούν, κατά κανόνα, χωρίς τη συμμετοχή της συνείδησης (π.χ. αναπνοή, θερμορρύθμιση, μεταβολικές διαδικασίες). Συμπαθητικό και παρασυμπαθητικό νευρικό σύστημα έχουν αντίθετα αποτελέσματα στο εσωτερικό περιβάλλον του οργανισμού, ώστε να διατηρείται ισορροπία. Έτσι διέγερση του συμπαθητικού απαιτεί ενέργεια ενώ το παρασυμπαθητικό δρα για αποθήκευση και διατήρηση ενέργειας.

Η ακετυλοχολίνη Ach είναι ο νευρομεταβιβαστής α) στις προγαγγλιακές, συμπαθητικές και παρασυμπαθητικές νευρικές απολήξεις, β) στις μεταγαγγλιακές παρασυμπαθητικές νευρικές ίνες, και γ) σε μερικές μεταγαγγλισκές συμπαθητικές νευρικές ίνες (π.χ. των σιελογόνων και ιδρωτοποιών αδένων). Η ακετυλοχολίνη μεσολαβεί στη μεταβίβαση των ερεθισμάτων από το κινητικό νεύρο στο σκελετικό μυ (νευρομυική σύναψη).

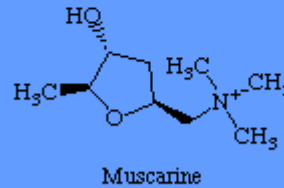
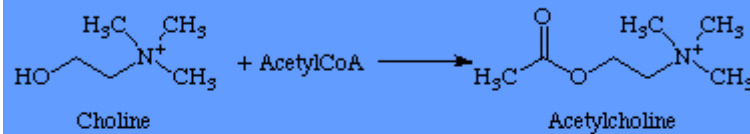
Χολινεργικοί νευρώνες βρίσκονται στο κεντρικό και στο περιφερικό νευρικό σύστημα. Περιοχές πλούσιες σε ακετυλοχολίνη και σε ένζυμα τα οποία συνθέτουν ή υδρολύουν αυτόν το νευρομεταβιβαστή είναι οι συναπτικές απολήξεις στον εγκεφαλικό φλοιό, στο ραβδωτό σώμα και σε άλλες περιοχές του ΚΝΣ. Υπάρχουν ενδείξεις ότι η Ach παίρνει μέρος στις λειτουργίες της μνήμης και της ανθρώπινης συμπεριφοράς.

Οι χολινεργικοί νευρώνες συνθέτουν, αποθηκεύουν και απελευθερώνουν την Ach. Επίσης συνθέτουν χολινεστεράσες όπως ακετυλοτρανσφεράση της χολίνης, ακετυλοχολινεστεράση, βουτυρυλοχολινεστεράση. Τα ένζυμα αυτά συντίθενται στο σώμα του νευρώνα και μεταφέρονται στις νευρικές απολήξεις. Η Ach συντίθεται στη

νευρική απόληξη με μεταφορά ακετυλο-ομάδας από το ακετυλο-συνένζυμο Α στη χολίνη. Η αντίδραση καταλύεται από την ακετυλοτρανσφεράση της χολίνης. Ach κύρια περιέχεται στα συναπτικά κυστίδια των νευρικών απολήξεων, αλλά υπάρχει ελεύθερη και στην κυτοσόλη. Η Ach υδρολύεται από την ακετυλοχολινεστεράση (AchE) και έτσι ανενεργοποιείται. Μετά την υδρόλυση, η χολίνη προσλαμβάνεται γρήγορα από τη νευρωνική μεμβράνη για να επαναχρησιμοποιηθεί για σύνθεση Ach η οποία αποθηκεύεται στα συναπτικά κυστίδια.

Acetylcholine and other Agonists

Synthesis of Acetylcholine



ΑΚΕΤΥΛΟΧΟΛΙΝΕΣΤΕΡΑΣΗ- AChE

Η AChE είναι μια εστεράση που στο ενεργό της κέντρο περιέχει ένα υπόλοιπο σερίνης στην εστερατική περιοχή και μια καρβοξυλική ομάδα στην ανιονική περιοχή (γ-καρβοξύλιο γλουταμινικού οξέος). Στην ανιονική περιοχή συνδέεται η αμμωνιο ομάδα της Ach ενώ ο εστερικός δεσμός παίρνει κατάλληλη θέση ώστε να προσβληθεί από το OH της σερίνης στην εστερατική περιοχή.

Η υδρόλυση ακολουθεί δύο στάδια.

- Στο πρώτο (ταχύ), το OH της σερίνης που ενεργοποιείται από γειτονικό ιμιδαζόλιο ιστιδίνης γίνεται πυρηνόφιλη ομάδα ικανή να προκαλέσει υδρόλυση εστέρων προσβάλλει τον εστερικό δεσμό της Ach και οδηγεί στο σχηματισμό ακετυλιωμένου ενζύμου (εμφάνιση ομοιοπολικού δεσμού) με ταυτόχρονη απελευθέρωση χολίνης. Ακετυλο-, καρβαμοϋλο- και φωσφόρυλο- ομάδα μπορούν να αντιδράσουν με την εστερατική περιοχή. Καρβαμικά παράγωγα μπορούν επίσης να δράσουν σαν υποστρώματα της AChE που την καρβαμοϋλιώνουν. Οι ενώσεις αυτές δρουν σαν ημιαντιστρεπτοί αναστολείς της AChE επειδή η ταχύτητα υδρόλυσης είναι πολύ μικρότερη αυτής του ακετυλιωμένου ενζύμου. Ορισμένοι οργανοφωσφορικοί εστέρες φωσφορυλιώνουν το υπόλοιπο σερίνης στο ενεργό κέντρο της AChE. Στις περιπτώσεις αυτές επειδή η ταχύτητα υδρόλυσης της φωσφορυλιωμένης σερίνης είναι πολύ μικρή η αναστολή του ενζύμου χαρακτηρίζεται πρακτικά ως μη αντιστρεπτή.
- Στο δεύτερο (αργό) στάδιο το ακετυλιωμένο ένζυμο υδρολύεται ελευθερώνοντας το ένζυμο (**αναγέννηση**) και ακέτυλο-ομάδα.

Ενώσεις που περιέχουν τεταρτοταγή ομάδα αμμωνίου και ένα εκτεταμένο επίπεδο αρωματικό σύστημα έχουν μεγαλύτερη συγγένεια με την AChE απ' όσο η Ach. Οι ενώσεις αυτές αναστέλλουν αντιστρεπτά τη δράση της AChE συνδεόμενες μόνο με

ιονικές και λιπόφιλες αλληλεπιδράσεις και όχι αλληλεπιδρώντας με την εστερατική της περιοχή και παρεμποδίζοντας έτσι τον σχηματισμό συμπλόκου Ach-AChE.

Η AChE είναι εντοπισμένη αποκλειστικά στη συναπτική σχισμή και η περιοχή δράσης της εντοπίζεται ανάμεσα στη σύναψη και την νευρομυϊκή σύνδεση. Επομένως η αναστολή της συσχετίζεται με την επανασύνθεση της ενδογενούς Ach σε όλες τις νευρομυϊκές συνδέσεις, στις νικοτινικές και μουσκαρινικές συνάψεις οδηγώντας σε ένα διάσπαρτο χολινεργικό αποτέλεσμα. Γενικευμένη ενεργοποίηση των χολινεργικών υποδοχέων οδηγεί σε διέγερση του συμπαθητικού και παρασυμπαθητικού νευρικού συστήματος.

Χολινεργικά και αντιχολινεστερασικά φάρμακα

Έτσι χαρακτηρίζονται οι ενώσεις που δρουν στα χολινεργικά νεύρα ή στους ιστούς που νευρώνονται από αυτά, είτε για να μιμηθούν είτε για να αναστείλουν τη δράση της ακετυλοχολίνης. Φάρμακα που μιμούνται τη δράση της Ach, το κάνουν είτε δρώντας απευθείας στους χολινεργικούς υποδοχείς (**χολινεργικά**), είτε αναστέλλοντας τη δράση της ακετυλοχολινεστεράσης, με αποτέλεσμα παράταση της δράσης της Ach (**αντιχολινεστερασικά**).

Παθολογικά προβλήματα λόγω αυξημένης ή μειωμένης λειτουργίας χολινεργικών νεύρων μπορούν να αντιμετωπιστούν με τα παρακάτω είδη φαρμάκων:

- 1) Αγωνιστές της Ach που την υποκαθιστούν στους υποδοχείς της (**Χολινεργικά**). Τα χολινεργικά φάρμακα ανάλογα με τον τόπο όπου δρουν διακρίνονται: α) σε ενώσεις που δρουν κυρίως στους λείους μυς και αδένες και μιμούνται τη δράση του αλκαλοειδούς μουσκαρίνη (**μουσκαρινικές**). Οι ενώσεις αυτές πληρούν ορισμένες δομικές απαιτήσεις για ολληλεπίδραση με το μουσκαρινικό υποδοχέα και β) σε ενώσεις που διεγείρουν σκελετικούς μυς και αυτόνομα γάγγλια (**νικοτινικές**), γιατί η δράση τους μοιάζει με την δράση της νικοτίνης. Ο νικοτινικός υποδοχέας φαίνεται ότι έχει λιγότερες απαιτήσεις από το μουσκαρινικό για αλληλεπίδραση με τις ενώσεις αυτές
- 2) Ενώσεις που αποκλείουν (αντιστρεπτά ή όχι) το ενεργό κέντρο της ακετυλοχολινεστεράσης, επιτρέποντας έτσι αυξημένες συγκεντρώσεις Ach στους υποδοχείς της (**Αντιχολινεστερασικά**).
- 3) Ανταγωνιστές της Ach που έχουν συγγένεια με τους υποδοχείς της, αλληλεπιδρούν μ' αυτούς και δεν έχουν εσωτερική δραστηριότητα (δεν μπορούν να προκαλέσουν απόκριση) καταλαμβάνουν τους υποδοχείς της, εμποδίζουν την αλληλεπίδραση Ach--υποδοχέα αποκλείοντας τη δράση της (**Αντιχολινεργικά** και συγγενή).

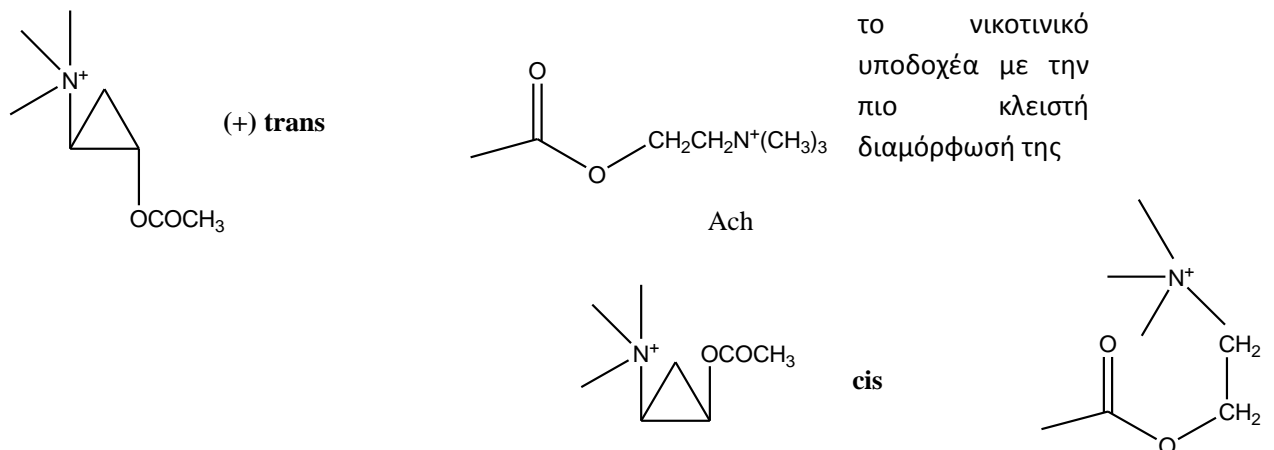
Από τα παραπάνω φαίνεται ότι για να προκληθεί η φυσιολογική απόκριση της ακετυλοχολίνης στον οργανισμό πρέπει να αλληλεπιδράσει με τον κατάλληλο υποδοχέα. Ένωση η οποία αλληλεπιδρά με τον υποδοχέα της έχει συγγένεια με αυτόν. Όταν κατά την αλληλεπίδραση αυτή λαμβάνεται και απόκριση, τότε η ένωση έχει εσωτερική δραστηριότητα. Μέτρο της συγγένειας αποτελεί το αντίστροφο της σταθεράς διάστασης του συμπλόκου φάρμακο-υποδοχέα. Μέτρο της εσωτερικής δραστηριότητας είναι το μέγεθος της απόκρισης που λαμβάνεται μετά την αλληλεπίδραση φαρμάκου-υποδοχέα. Οι

αγωνιστές έχουν συγγένεια και εσωτερική δραστικότητα, Οι ανταγωνιστές έχουν συγγένεια αλλά μικρή ή καθόλου εσωτερική δραστικότητα.

Για την προσαρμογή της ακετυλοχολίνης και των χολινεργικών στο **μουςκαρινικό** υποδοχέα πρέπει να καλύπτονται αυστηρά ορισμένες απαιτήσεις. Λιγότερα στοιχεία είναι διαθέσιμα για την αλληλεπίδραση της ακετυλοχολίνης με το **νικοτινικό** υποδοχέα. Εφόσον όμως ενώσεις αρκετά διαφορετικής δομής όπως η Ach και η νικοτίνη έχουν και συγγένεια με τον υποδοχέα αυτό, φαίνεται ότι ο νικοτινικός υποδοχέας έχει λιγότερες απαιτήσεις από το μουςκαρινικό για αλληλεπίδραση.

Χαρακτηριστικό παράδειγμα για τα προηγούμενα αποτελούν τα αποτελέσματα της μελέτης των σχέσεων δομής- δράσης των ισομερών του ιωδιούχου ακετοξυ-κυκλοπροπυλο-τριμεθυλαμμωνίου. Το (+)trans ισομερές είναι το δραστικότερο ισομερές και εκδηλώνει μουςκαρινική δράση. Αντίθετα, το cis ιωδιούχο ακετοξυ-κυκλοπροπυλο-τριμεθυλαμμωνίο εκδηλώνει ισχυρότερη νικοτινική δράση.

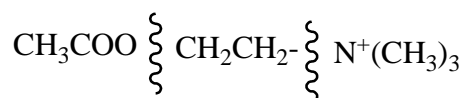
Η Ach συνδέεται με το μουςκαρινικό υποδοχέα με την εκτεταμένη διαμόρφωσή της και με



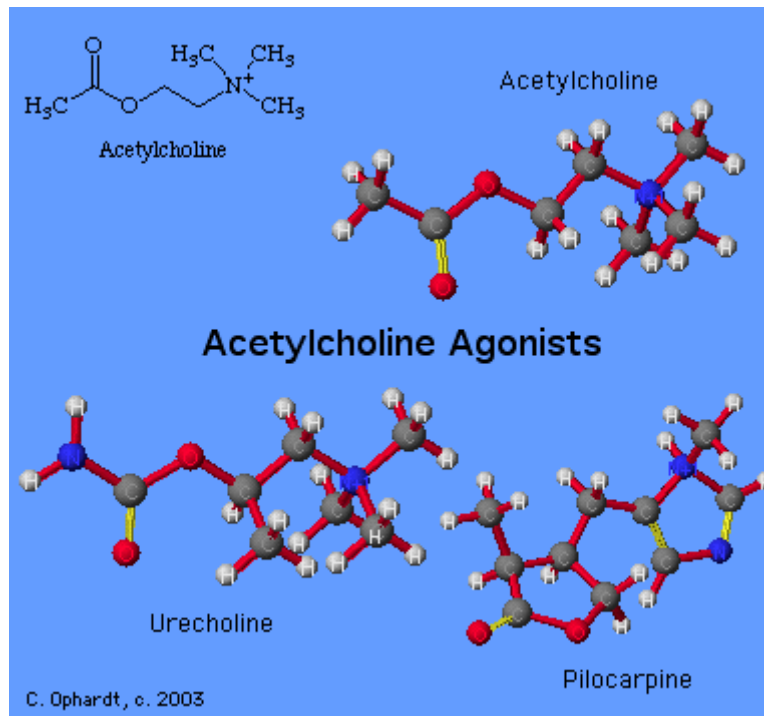
Χολινεργικά φάρμακα- Αγωνιστές της Ach

Η ακετυλοχολίνη, δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί θεραπευτικά λόγω της μεγάλης ταχύτητας υδρόλυσής της στο γαστρεντερικό σωλήνα. Το γεγονός αυτό αποκλείει τη χορήγηση της από το στόμα. Η μεγάλη ταχύτητα υδρόλυσής της από τις εστεράσες του αίματος και την ακετυλοχολινεστεράση στους ιστούς περιορίζει τη χρησιμότητα παρεντερικής χορήγησης. Βρίσκει μόνο περιορισμένη τοπική χρήση στο μάτι, όπου προκαλεί μικρής διάρκειας μύση.

Η ανάγκη για αποτελεσματικά χολινεργικά φάρμακα οδήγησε στις παρακάτω τροποποιήσεις του μορίου της ακετυλοχολίνης :



Ach



- στην ομάδα του τεταρτοταγούς αμμωνίου.
- στην αιθυλενική γέφυρα.
- στην αντικατάσταση της ακετοξυ-ομάδας από άλλες ακυλοξυ-ομάδες.
- στην αντικατάσταση της εστερικής ομάδας από άλλες χαρακτηριστικές ομάδες.

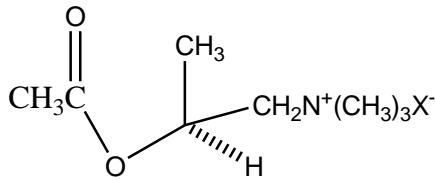
1) Τροποποιήσεις στην ομάδα του τεταρτοταγούς αμμωνίου

Τα ανάλογα της ακετυλοχολίνης που προκύπτουν από την αντικατάσταση του ατόμου του αζώτου από θείο, φωσφόρο, σελήνιο ή αρσενικό, διατηρούν κάποια χολινεργική δράση αλλά είναι λιγότερο δραστικά και δεν χρησιμοποιούνται.

Οι ενώσεις στις οποίες τα μεθύλια του αζώτου αντικαθίστανται από μεγαλύτερα αλκύλια δίνουν αδρανή προϊόντα, εκτός από εκείνες όπου τα δύο μεθύλια διατηρούνται και το τρίτο μόνο αντικαθίσταται από μεγαλύτερο αλκύλιο. Αν τα μεθύλια εξαφανισθούν/ αντικατασταθούν από H έχουμε απώλεια δράσης.

2) Τροποποιήσεις στην αιθυλενική αλυσίδα

Η απόσταση μεταξύ του ανιονικού κέντρου και της εστερικής ομάδας είναι πολύ σημαντική για τη δράση. Η δραστηριότητα ελαττώνεται όταν η αλυσίδα γίνεται μεγαλύτερη από δύο μεθυλένια. Έτσι διατυπώθηκε ο **κανόνας των πέντε**, κατά τον οποίο, για μέγιστη δράση, εκτός από τα τρία μεθύλια, το N πρέπει να έχει σαν τέταρτο υποκαταστάτη ανθρακική αλυσίδα μικρότερη ή ίση των 5 ατόμων.

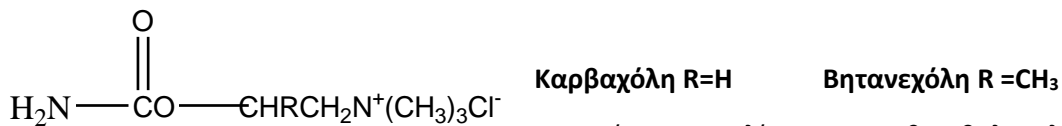


Τα παράγωγα που προκύπτουν από την αντικατάσταση των ατόμων Η της αιθυλενικής γέφυρας από αλκύλια είναι πολύ λιγότερο δραστικά, εκτός αν εισαχθεί ένα μόνο μεθύλιο σε θέση α ή β ως προς το τεταρτοταγές άζωτο. Ύπαρξη μεθυλίου σε θέση β ως προς το τεταρτοταγές Ν αυξάνει τη **μουςκαρινική δράση**, ενώ σε θέση α αυξάνει τη **νικοτινική**.

Έτσι, η ακετυλο-β-μεθυλοχολίνη (μεταχολίνη) χρησιμοποιείται για τη μουςκαρινική της δράση, ενώ δεν έχει πρακτικά νικοτινική δράση. Επί πλέον, λόγω του β-μεθυλίου της, υδρολύεται δυσκολότερα από την Ach και έχει μεγαλύτερη διάρκεια δράσης. Το β άτομο άνθρακα σ' αυτή την ένωση είναι ασύμμετρο, και από τα δύο ισομερή το (S)-(+)-ισομερές είναι το δραστικότερο.

3) Τροποποιήσεις στην Ακυλο-ομάδα

Η αντικατάσταση της ακετυλο-ομάδας με ακύλιο περισσότερο ανθεκτικό σε υδρόλυση πιθανά να οδηγούσε σε δραστικότερα μόρια. Όπως όμως αναμένεται από τον "κανόνα των πέντε", όταν το ακύλιο αντικατασταθεί από ανώτερα ομόλογά του (προπιονυλο- ή βουτυρυλο-ομάδες), λαμβάνονται προϊόντα λιγότερο δραστικά. Εστέρες της χολίνης με ακόμα μεγαλύτερου μοριακού βάρους οξέα ή με αρωματικά οξέα συμπεριφέρονται σαν χολινεργικοί ανταγωνιστές και όχι σαν αγωνιστές.



Οι εστέρες της χολίνης και της β-μεθυλοχολίνης με καρβαμιδικό οξύ (καρβαχόλη, βητανεχόλη) είναι καλοί χολινεργικοί παράγοντες αφού υδρολύονται δυσκολότερα στον γαστρεντερικό σωλήνα ή από την ακετυλοχολινεστεράση, κι έτσι μπορούν να χορηγηθούν και από το στόμα. Στην καρβαχόλη **ο κανόνας των πέντε** δεν έχει παραβιαστεί. Φαίνεται ότι το μέγεθος του μορίου είναι περισσότερο σημαντικό από την ύπαρξη της ίδιας της ακετυλο-ομάδας

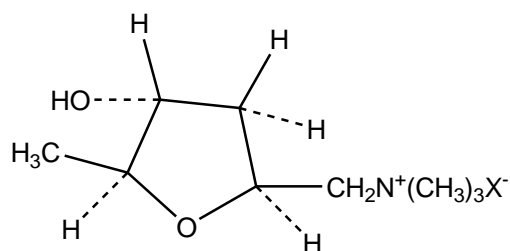
4) Αντικατάσταση της Εστερικής Ομάδας από άλλες

Με αφορμή τα παραπάνω, θα αναμενόταν ότι ενώσεις χωρίς την εστερική ομάδα θα μπορούσαν να είναι καλά χολινεργικά, με μεγαλύτερη διάρκεια δράσης (εφόσον δεν θα υδρολύονται εύκολα). Έτσι δοκιμάστηκαν αιθέρες της χολίνης και αλκυλαμινοκετόνες. Τέτοιες ενώσεις εμφανίζουν σημαντικά μικρότερη δραστικότητα από την Ach. Από τις κετόνες που δοκιμάστηκαν, με το κετονικό C=O σε διάφορες θέσεις, περισσότερο δραστικές ήταν αυτές που έφεραν την καρβονυλική ομάδα σε θέση δ ως προς το τεταρτοταγές άζωτο. Η παρουσία αυτής της ομάδας σ' αυτή τη θέση υποδεικνύει ότι συνεισφέρει στην προσαρμογή της ένωσης στην κατάλληλη περιοχή του υποδοχέα, μέσω σχηματισμού δεσμού υδρογόνου. Την άποψη αυτή ενισχύουν η μειωμένη δράση που εμφανίζουν μερικά βιοϊσοστερή όπου το καρβονυλικό οξυγόνο αντικαθίσταται από θείο. Το γεγονός αυτό αποδίδεται στη μικρότερη ικανότητα του θείου να πάρει μέρος σε σχηματισμό δεσμού Η.

Η εστερική, κετονική ή αιθερική ομάδα δεν είναι ουσιώδης για τη δράση αντίθετα, το μέγεθος του μορίου μάλλον είναι ουσιώδες για τη δραστικότητα.

Κυκλικά ανάλογα της ακετυλοχολίνης

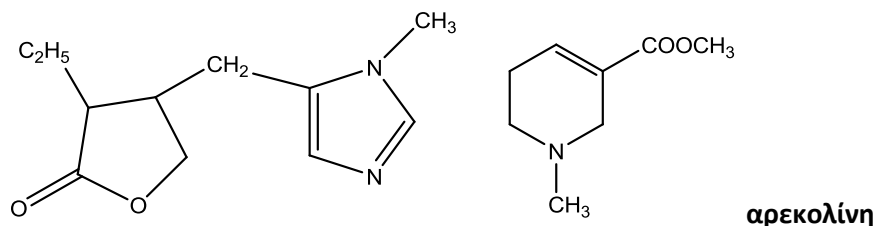
Είναι γνωστή η χολινεργική δράση της μουσκαρίνης (φυσικό αλκαλοειδές από το μανιτάρι *amanita muscaria*) που λόγω της δομής, εμφανίζει δύο *cis* και το *trans*.



cis-μουσκαρίνη

Υπάρχουν ακόμη και σαν οπτικά ισομερή με πιο δραστικό το *cis*-L(+). Φαίνεται ότι η ακετυλοχολίνη και η ακετυλο-β-μεθυλοχολίνη λαμβάνουν τη διαμόρφωση της *cis*-L -(+)-μουσκαρίνης για να προσαρμοστούν στο μουσκαρινικό υποδοχέα. Έχει υποτεθεί ότι το O παίρνει μέρος σε δεσμό υδρογόνου με το μουσκαρινικό υποδοχέα. Γιαυτό η θειομουσκαρίνη λόγω του S (που δεν παίρνει τόσο εύκολα μέρος σε δεσμό H) παρουσιάζει μικρότερη δραστικότητα.

Τα φυσικά προϊόντα πιλοκαρπίνη (αλκαλοειδές από το *Pilocarpus jaborandi*, Rutaceae) και αρεκολίνη (*Agesa catechu*, Palmaceae) εμφανίζουν χολινεργική δράση. Χαρακτηριστική είναι η απουσία τεταρτοταγούς αζώτου. Η δομή του μορίου της πιλοκαρπίνης και οι διατομικές αποστάσεις των χαρακτηριστικών ομάδων μερικών διαμορφωμένων της είναι παρόμοιες με αυτές της μουσκαρίνης. Βιολογικά δραστική μορφή της πιλοκαρπίνης και της αρεκολίνης είναι αυτή με πρωτονιωμένο (στο φυσιολογικό pH) το βασικό άτομο N.



πιλοκαρπίνη

1) Ακετυλοχολίνη γλωριούχος, Acetylcholine Chloride, MIOCHOL

Η ακετυλοχολίνη εγχέομενη στον πρόσθιο θάλαμο προκαλεί έκδηλη και παρατεταμένη μύση. Χρησιμοποιείται σε επεμβάσεις του πρόσθιου τμήματος του οφθαλμού και ιδιαίτερα μετά από εγχείρηση καταρράκτη. Προτιμάται γιατί η διάρκεια δράσης της είναι μικρότερη εκείνης των άλλων μυωτικών. Γενικότερα όμως λόγω της ταχύτατης υδρόλυσης της δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί αλλού θεραπευτικά.

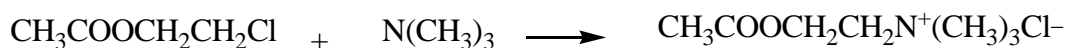
Χορήγηση Σαν οφθαλμικό διάλυμα τοπικά συνήθως με 5% μαννιτόλη.

Ενδείξεις: Για την πρόκληση μύσης σε εγχειρήσεις καταρράκτη, κερατοπλαστικής, ιριδεκτομής, τραυμάτων, κυκλοδιάλυσης κλπ.

Αντενδείξεις: Σε αντένδειξη πρόκλησης μύσης.

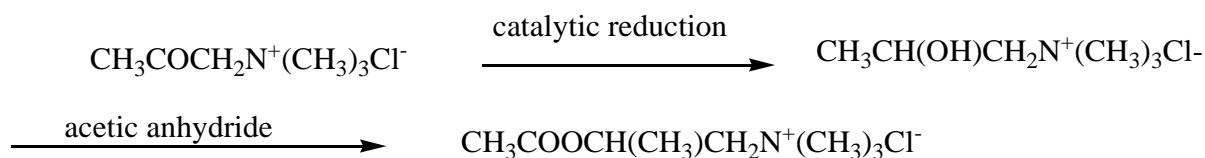
Ανεπιθύμητες ενέργειες: Σπάνιες, εξαιτίας της ταχείας τοπικής της αδρανοποίησης. Σπάνιες, αλλά σοβαρές συστηματικές ανεπιθύμητες ενέργειες η βραδυκαρδία, ανακοπή, υπόταση, ερύθημα, δύσπνοια, εφίδρωση.

Σύνθεση: Από οξικό 2-χλωροαιθυλεστέρα και τριμεθυλαμίνη



2). Μεταχολίνη χλωριούχος, Metacholine Chloride

Πρόκειται για την β-μέθυλο υποκατεστημένη ακετυλοχολίνη που συντίθεται με καταλυτική ανογωγή του (χλωριούχου) τριμεθυλο ακετονουλαμμωνίου προς (χλωριούχο) β-μεθυλοχολίνη, η οποία στη συνέχεια ακετυλιώνεται με οξικό ανυδρίτη



Η μεταχολίνη, λόγω του β-μεθυλίου, εξασφαλίζει επαρκή σταθερότητα στον οργανισμό ώστε να εμφανίσει χολινεργική δράση (κυρίως μουσκαρινική και ελάχιστα ή καθόλου νικοτινική). Προκαλεί βραδυκαρδία, διεγείρει την γαστρεντερική περίσταση και προκαλεί αγγειοδιαστολή ακολουθούμενη από πτώση της πίεσης. Χρησιμοποιείται κυρίως σε παροξυσμική κολπική ταχυκαρδία (υποδόρια).

Χορήγηση Μεταχολίνη υποδόρια με την μορφή ενέσιμου διαλύματος.

Ιδιότητες: Τόσο η ακετυλοχολίνη όσο και το β-μέθυλο-παράγωγο είναι σκόνης λευκές, κρυσταλλικές (η χλωριούχος Ακετυλοχολίνη είναι υγροσκοπική), πολύ διαλυτές στο νερό, διαλυτές στην αιθανόλη, δυσδιάλυτες ως αδιάλυτες σε άλλους οργανικούς διαλύτες.

Ποσοτικός Προσδιορισμός

- α) Με προσδιορισμό χλωριούχων αργυρομετρικά (μέθοδοι *Vohlard & Mohr*),
- β) με άνυδρη ογκομέτρηση με 0,1 N HClO₄ μετά από προσθήκη οξικού υδραργύρου.

3). Καρβαχόλη Χλωριούχος-Carbachol chloride

Σύνθεση Με αντίδραση αιθυλενοχλωρυδρίνης (ή προπυλενο-χλωρυδρίνης) με φωσγένιο λαμβάνεται χλωροφορμικός χλωροαιθυλαιθέρας (ή χλωροισοπροπυλαιθέρας), που με αμμωνία δίνει την αντίστοιχη ουρεθάνη που με τριμεθυλαμίνη δίνει το αντίστοιχο τελικό προϊόν:



R = H, καρβαχόλη, R = CH₃, βητανεχόλη

Ιδιότητες Λευκές, κρυσταλλικές, υγροσκοπικές σκόνες με ελαφρά οσμή αμίνης, διαλυτές σε νερό και αιθανόλη, πρακτικά αδιάλυτες σε χλωροφόρμιο και αιθέρα.

Ποσοτικός Προσδιορισμός :

- α) Αργυρομετρικά, λόγω του υδροχλωρικού άλατος
- β) Με άνυδρη ογκομέτρηση με 0,1 N HClO₄ σαν άλατα αμινών μετά από προσθήκη οξικού υδραργύρου.

Δράση-Χρήσεις Και οι δύο αυτές ενώσεις έχουν μακρότερη διάρκεια δράσης από την Ach αφού δεν υδρολύονται εύκολα από την ακετυλοχολινεστεράση. Η (χλωριούχος) καρβαχόλη χρησιμοποιείται κυρίως για να μειώσει την ενδοφθάλμια πίεση σε περίπτωση γλαυκώματος.

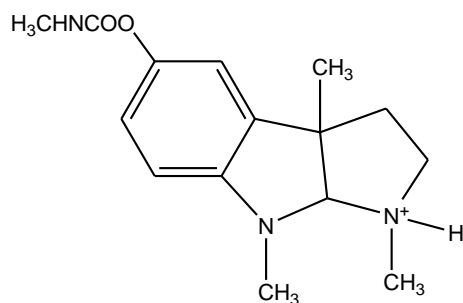
Η (χλωριούχος) βητανεχόλη λόγω της μεθυλομάδας της υδρολύεται δυσκολότερα από την ακετυλοχολινεστεράση βρίσκει κυρίως χρήση στην αντιμετώπιση ατονίας της ουροδόχου κύστης και της κατακράτησης ούρων σε μετεγχειρητικές καταστάσεις.

Χορήγηση

- Χλωριούχος καρβαχόλη: Σαν οφθαλμικό διάλυμα τοπικά
- Χλωριούχος βητανεχόλη: Με την μορφή δισκίων από το στόμα και υποδόρια σαν ενέσιμο διάλυμα

Αναστολείς της Ακετυλοχολινεστεράσης (Αντιχολινεστερασικά)

1). Εσερίνη ή Φυσοστιγμίνη (σαλικυλική)



Η φυσοστιγμίνη λαμβάνεται από τα ξηραμένα και κονιοποιημένα σπέρματα του φυτού *Physostigma venenosum*. Όταν αναμιχθούν δύο μέρη φυσοστιγμίνης με ένα μέρος σαλικυλικού οξέος σε ζεστό νερό λαμβάνεται σαλικυλικό άλας που χρησιμοποιείται κυρίως επειδή είναι το λιγότερο υγροσκοπικό.

Ιδιότητες : Η σαλικυλική φυσοστιγμίνη είναι λευκή ή ελαφρά κιτρινωπή, άοσμη σκόνη ή κρύσταλλοι, σ.τ. 184°. Διαλύεται σε χλωροφόρμιο και αιθανόλη, λιγότερο στο νερό, δυσδιάλυτη στον αιθέρα.

Ποσοτικός Προσδιορισμός :

- με άνυδρη ογκομέτρηση με 0,1 N HClO₄ μετά από προσθήκη οξικού υδραργύρου.

Δράση-Χρήσεις Η φυσοστιγμίνη είναι αντιστρεπτός αναστολέας της ακετυλοχολινεστεράσης, προκαλώντας καρβαμυλίωση στην εστερατική περιοχή του ενζύμου. Σαν τριτοταγής αμίνη είναι αρκετά λιποδιαλυτή και απορροφάται σχετικά εύκολα.

Προκαλεί μύση λόγω συστολής του σφικτήρα της κόρης του οφθαλμού. Προκαλώντας αύξηση της παροχέτευσης του ενδοφθάλμιου υγρού, μειώνει την ενδοφθάλμια πίεση. Χρησιμοποιείται κυρίως τοπικά στη θεραπεία του γλαυκώματος (διάρκεια δράσης 6-12 ώρες). Επίσης μπορεί να χρησιμοποιηθεί στην καταπολέμηση γαστρεντερικής ατονίας επειδή διεγείρει τους μυς του γαστρεντερικού σωλήνα.

Ασυμβασίες Παρουσιάζει ασυμβασία με άλατα σιδήρου, αλκάλια, αντιδραστήρια αλκαλοειδών. Τα οφθαλμικά διαλύματα πρέπει να είναι πρόσφατα.

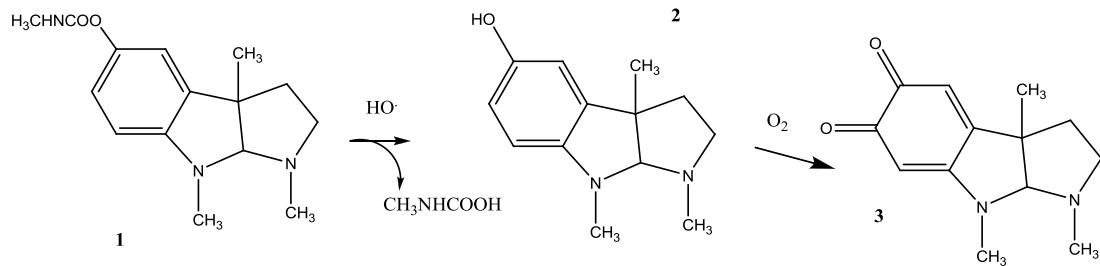
Συνιστάται η αποφυγή έκθεσης υδατικών της διαλυμάτων σε φως και αέρα διότι έτσι η φυσοστιγμίνη υδρολύεται σε μεθυλοκαρβαμιδικό οξύ (CH₃NHCOOH) και εσερολίνη (η οποία δεν αναστέλλει την AChE), που στη συνέχεια οξειδώνεται σε ρουμπρεσερίνη, που έχει κόκκινο χρώμα (rubrum erythros).

Χορήγηση Τοπικά σαν οφθαλμικό διάλυμα.

Χρησιμοποίηση της φυσοστιγμίνης σαν πρότυπο οδήγησε στο συμπέρασμα ότι:

- Ο διμεθυλοκαρβαμιδικός εστέρας είναι ανθεκτικότερος σε υδρόλυση από τον μεθυλο καρβαμιδικό
- Η m-αμινο ομάδα σχετίζεται με καλύτερες αντιχολινεστερασικές ιδιότητες από την p-θέση

Οι παρατηρήσεις αυτές οδήγησαν στη συνέχεια στη σύνθεση της νεοστιγμίνης.

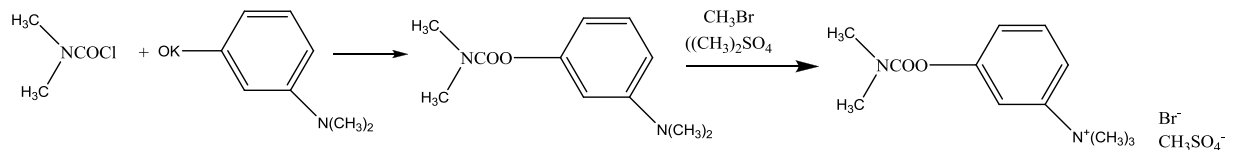


1 = φυσοστιγμίνη, 2 = εσερολίνη, 3 = ρουμπρεσερίνη

2). Νεοστιγμίνη βρωμιούχος ή μεθυλοθειική

Σύνθεση

Από διμεθυλοκαρβαμοϋλοχλωρίδιο και μ-διμεθυλαμινο-φαινολικό κάλιο και τεταρτοταγοποίηση με μεθυλοβρωμίδιο (ή θειικό διμεθύλιο):



Ιδιότητες : Τα άλατα είναι αδιάλυτα στον αιθέρα αλλά διαλυτά στο νερό και την αιθανόλη. Σκόνης λευκές κρυσταλλικές άοσμες με πικρή γεύση.

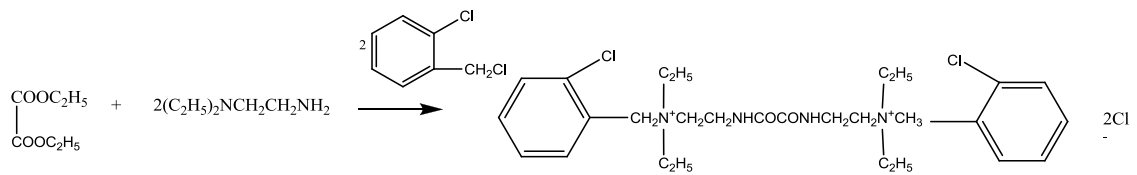
Ποσοτικός Προσδιορισμός :

- Αλκαλική υδρόλυση και απόσταξη της διμεθυλαμίνης σε πρότυπο διάλυμα βορικού οξέος και ογκομέτρηση με κανονικό διάλυμα υδροχλωρικού οξέος παρουσία ερυθρού του μεθυλίου.

Δράση-Χρήση : Δρά με τρόπο ανάλογο προς τη φυσοστιγμίνη στην εστερατική περιοχή της AChE δίνοντας το διμεθυλοκαρβαμοϋλιομένο σύμπλοκο του ενζύμου. Οι χρήσεις της είναι ίδιες με της φυσοστιγμίνης, είναι όμως ισχυρότερο μυωτικό με μεγαλύτερη σταθερότητα και λιγότερες τοπικές ή διασυστηματικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Ιδιαίτερα η βρωμιούχος χορηγείται από το στόμα στην αγωγή της βαριάς μυασθένειας και της ατονίας των μυών του ΓΕΣ και της ουροδόχου κύστης. Η μεθυλοθειική χορηγείται με την μορφή διαλυμάτων παρεντερικά.

Χορήγηση : Το Βρωμιούχο άλας σε δισκία από το στόμα ενώ το Μεθυλοθειικό άλας σαν ενέσιμο .

3). Αμπενόλιο χλωριούχο



Ιδιότητες : Λευκή, άοσμη σκόνη διαλυτή σε νερό και αιθανόλη, αδιάλυτη σε χλωροφόρμιο και αιθέρα.

Ποσοτικός Προσδιορισμός :

➤ Με την μέθοδο *Vohlard* ή *Mohr* προσδιορίζονται τα χλωριούχα αργυρομετρικά.

Δράση-Χρήσεις : Είναι αντιστρεπτός αναστολέας της AChE με σχετικά μεγάλη διάρκεια δράσης και μικρή επίδραση στο γαστρεντερικό σωλήνα. Κυρίως χρησιμοποιείται στη διάγνωση και αγωγή της βαρειάς μυασθένειας.

Αντι-Alzheimer Φάρμακα

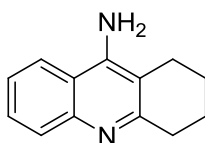
Ο όρος "άνοια" αναφέρεται σ' ένα εύρος συμπτωμάτων που παρουσιάζουν συνήθως άτομα με νοσήματα του εγκεφάλου, τα οποία έχουν ως αποτέλεσμα την καταστροφή και την απώλεια εγκεφαλικών κυττάρων. Η απώλεια των κυττάρων αυτών είναι μια φυσιολογική διαδικασία, αλλά στα νοσήματα που οδηγούν σε άνοια αυτό εμφανίζεται με ταχύτερο ρυθμό και οδηγεί στο να μη λειτουργεί ο εγκέφαλος του ατόμου με φυσιολογικό τρόπο. Η νόσος του Alzheimer παρατηρείται σε περισσότερες από τις μισές περιπτώσεις άνοιας. Οι υπόλοιπες περιπτώσεις άνοιας μπορεί να οφείλονται σε πολυάριθμα αίτια, π.χ. να είναι αποτέλεσμα έιτζ, νόσου του Μπισβάνγκερ, νόσου του Κρόιτςφελντ-Γιάκομπ, κατάθλιψης, διάχυτης νόσου σωματίων του Λούι, συνδρόμου Ντάουν, συνδρόμου Γκέρσμαν-Στράουσερ-Σάινκερ, νόσου του Χάντινγκτον, μεταβολικών νοσημάτων, νόσου του Πικ και νόσου του Πάρκινσον, καθώς και αποτέλεσμα χρήσης φαρμάκων.

Το 1986 άρχισε για πρώτη φορά η κλινική μελέτη ενός αναστολέα της AchE, της **tacrine**, για την εφαρμογή της στην θεραπεία της νόσου Alzheimer, η οποία άρχισε να χρησιμοποιείται επίσημα από το 1993. Ο αιματοεγκεφαλικός φραγμός αποτελεί τον σημαντικότερο παράγοντα που λαμβάνεται υπόψη στον σχεδιασμό και την ανάπτυξη ενός αναστολέα της AchE, με εφαρμογή σε νευροεκφυλιστικές καταστάσεις. Στα νέα φάρμακα περιλαμβάνεται η **rivastigmine**.

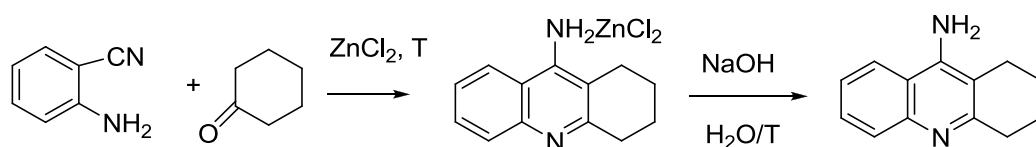
Στην συνέχεια καταγράφονται μερικά φάρμακα αναστολείς της AchE που χρησιμοποιούνται στην αντιμετώπιση της νόσου Alzheimer. Δίνονται μερικά παραδείγματα συμπλόκων των ενώσεων αυτών με το ένζυμο.

Τακρίνη

1,2,3,4-τετραϋδροακριδίνυλ-9-αμίνη



Συντέθηκε αρχικά από τον Adrien Albert του Πανεπιστημίου του Sidney.



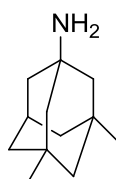
Παρασυμπαθητικό με κεντρική ανασταλτική δράση στην Ach (αντιχολινεστερασική δράση). Αποτέλεσε το πρώτο μέσο αντιμετώπισης της Alzheimer με το εμπορικό όνομα **Cognex**. Αν και τα θεραπευτικά αποτελέσματα από την χρήση της είναι περιορισμένα, αποτελεί πρωτότυπο αντιχολινεστερασικό παράγοντα. Η χρήση της είναι περιορισμένη εξαιτίας της φτωχής βιοδιαθεσιμότητας που παρουσιάζει κατά την από του στόματος λήψη. Δευτερεύουσα δράση η αναστολή της N-μεθυλο-τρανσφοράσης της ισταμίνης.

Χορήγηση Ημερήσια χορηγούνται 4 δόσεις.

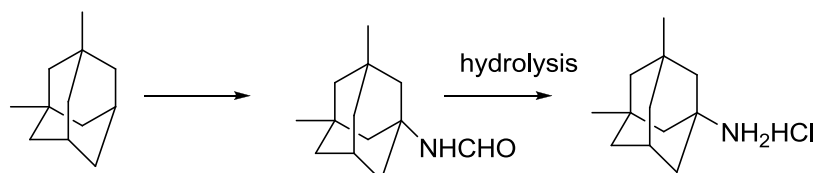
Ανεπιθύμητες ενέργειες Ναυτία, διάρροια, νεφρική ανεπάρκεια και ηπατοτοξικότητα.

Memantine

3,5-διμεθυλαδαμανταν-1-αμίνη



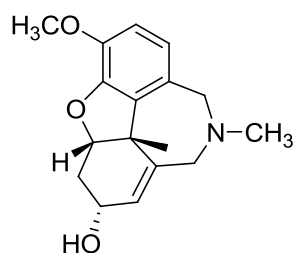
Σύνθεση



Αποτελεί τον πρώτο αντιπρόσωπο μιας νέας τάξης anti-Alzheimer μορίων που εκδηλώνουν την δράση τους δεσμεύοντας τον NMDA- υποδοχέα. Κυκλοφορεί με τα εμπορικά ονόματα: Axura, Akatinol, Namenda, Ebixa, Abixa & Memox.

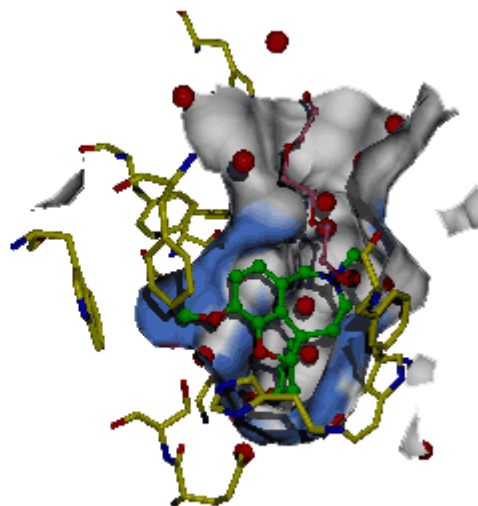
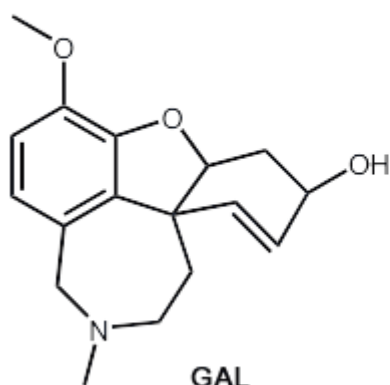
Galantamine (Nivalin, Razadyne, Razadyne ER, Reminyl, Lycoremine)

Χρησιμοποιείται για την θεραπεία της ήπιας ή μέτριας μορφής της νόσου Alzheimer αλλά και για περιπτώσεις δυσλειτουργικής μνήμης. Είναι ένα αλκαλοειδές που έχει εντοπισθεί και απομονωθεί στις δρόγες *Galanthus nivalis*, *Galanthus woronowii*, *Narcissus*, *Leucojum* & *Lycoris* αλλά έχει παραληφθεί και συνθετικά με διάφορες βιομηχανικές προσεγγίσεις.



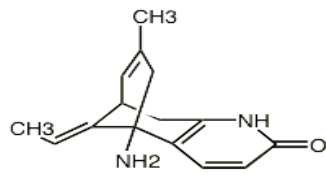
Στην σύγχρονη ιατρική η εφαρμογή της αρχίζει στην πρώην Σοβιετική ένωση την δεκαετία του 50ς μετά από εκχύλιση και παραλαβή του δραστικού συστατικού από την δρόγη, την ταυτοποίηση του και το γεγονός ότι αυτό το απομονωθέν συστατικό ανέστελλε την δράση της AchE. Η αναστολή αυτή είναι συναγωνιστική και αντιστρεπτή. Αναστέλλοντας την δράση της AchE στον εγκέφαλο αυξάνεται η συγκέντρωση της Ach τοπικά οδηγώντας έτσι στην αντιμετώπιση της νόσου Alzheimer. Φαίνεται να διεγείρει τους νικοτινικούς υποδοχείς στους χολινεργικούς νευρώνες αυξάνοντας την απελευθέρωση της Ach. Η γαλανταμίνη αποτέλεσε δημοφιλές φάρμακο στην Ανατολική Ευρώπη όταν η χρήση του στην Αμερική περιοριζόταν στο ρόλο του διαιτητικού συμπληρώματος για την ενίσχυση της μνήμης.

Μεταβολίζεται στο ήπαρ. Τα CYP2D6 και CYP3A4 εμπλέκονται στον μεταβολισμό της γαλανταμίνης.



Huperzine A

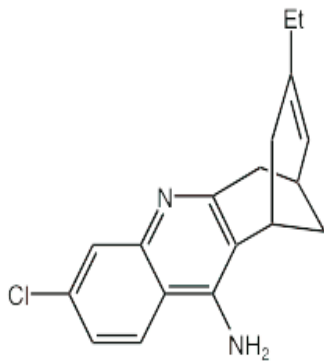
Η δρόγη *Huperzia Seratta* χρησιμοποιήθηκε για αιώνες στην λαϊκή Κινέζικη Θεραπευτική. Το ενεργό συστατικό της **Huperzine** είναι αναστολέας της AchE



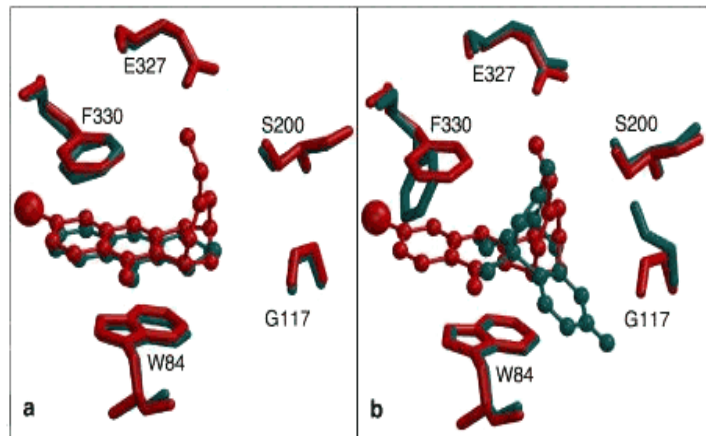
HupA



Huprine X



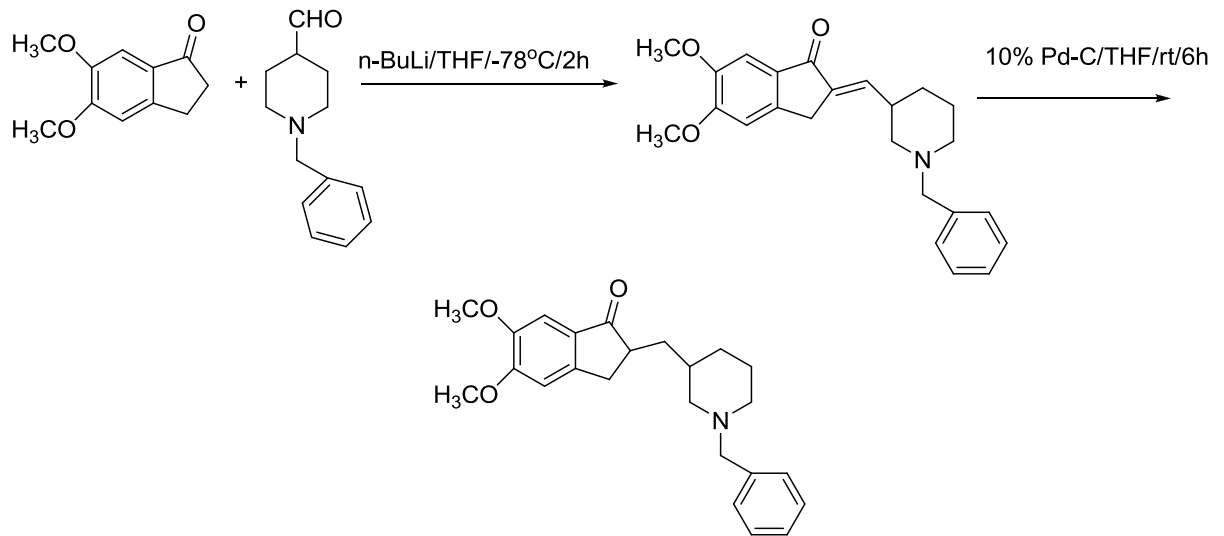
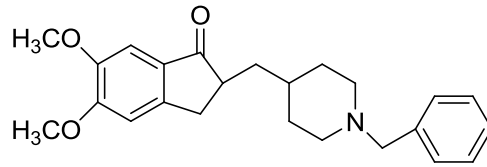
(-)-Huprine X



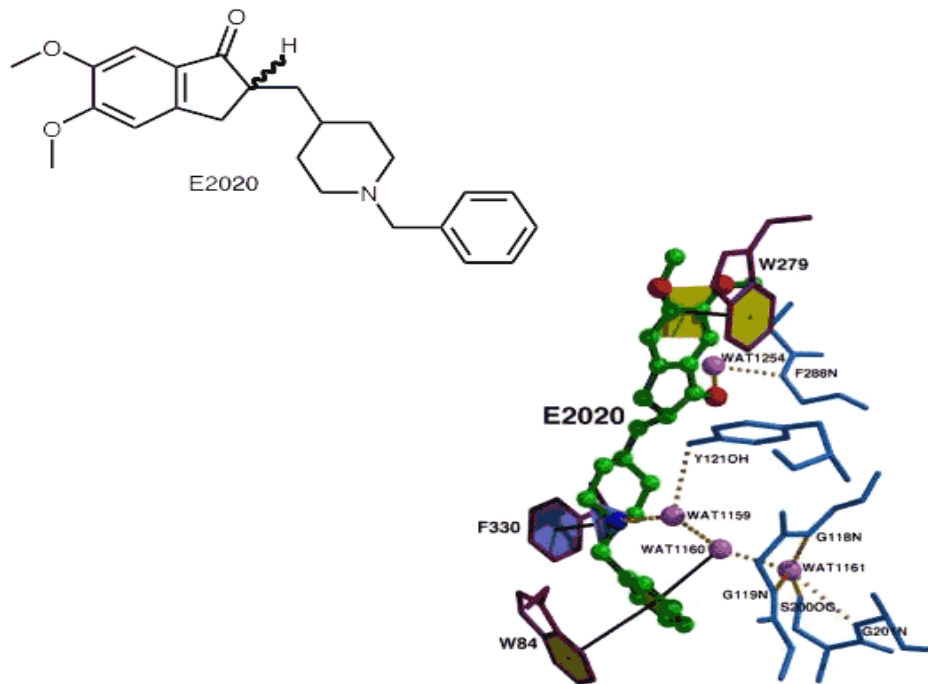
Huperzine A είναι ένα φυσικό προϊόν και η σύνθεση της είναι δύσκολη και αντιοικονομική. Η **Huprine X** είναι ένα υβρίδιο που αποτελείται από **Huperzine A** και **Tacrine** (που η δράση της έχει ανασταλεί λόγω ηπατοτοξικότητας).

Donepezil-Aricept

(*RS*)-2-[(1-βενζυλο-4-πιπεριδυλ)μεθυλ]-5,6-διμεθοξυ-2,3-διυδροινδεν-1-όνη

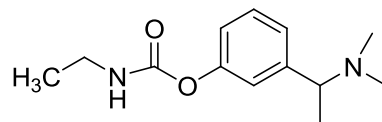


Η ένωση κυκλοφορεί σαν ιδιοσκεύασμα με τα παραπάνω εμπορικά ονόματα από τις εταιρείες Pfizer & Eisai, για την θεραπεία της Alzheimer αυξάνοντας τα επίπεδα της ακετυλοχολίνης στον φλοιό. Αποτελεί ένα κεντρικά δρώντα αντιστρεπτό αναστολέα της Ach. Τα κύρια πλεονεκτήματα της: α) η 100% βιοδιαθεσιμότητα της *per os*, β) η ικανότητα της να διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, γ) η μεγάλη ημιπερίοδος ζωής (70 ώρες). Έτσι μια ημερήσια δόση των 5mg χαρακτηρίζεται ως αποτελεσματική.

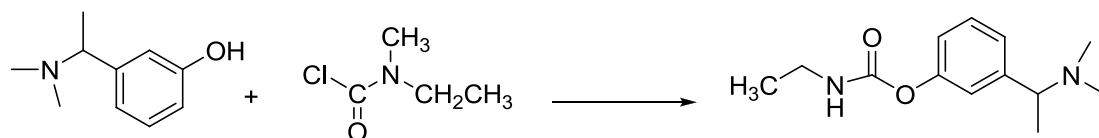


Ριβαστιγμίνη-Exelon (Novartis)

(S)-N-μεθυλ-3[1-(διμεθυλαμινο)αιθυλ]φαινυλ-καρβαμίδιο



Σύνθεση



Παρουσιάζει παρασυμπαθομιμητική ή χολινεργική δράση και χρησιμοποιείται σε ήπιες περιπτώσεις της νόσου Alzheimer ή σε περιπτώσεις άνοιας λόγω Parkinson. Συνδέεται ομοιοπολικά με το ένζυμο. Χορηγείται *per os* και διαδερμικά (patch). Από το 2006 αποτελεί το πρώτο προϊόν που εγκρίθηκε για την αγωγή της ήπιας άνοιας παγκόσμια και από το 2007 η πρώτη που χορηγείται διαδερμικά. Με τον τελευταίο τρόπο αποφεύγεται η εκδήλωση ανεπιθύμητων ενεργειών (ναυτία-έμετος).

ΟΡΓΑΝΟΦΩΣΦΟΡΙΚΟΙ ΕΣΤΕΡΕΣ

Οι οργανοφωσφορικοί εστέρες είναι ενώσεις που συντέθηκαν για πρώτη φορά το 1850 και προέρχονται από την αντίδραση του φωσφορικού οξέος με αλκοόλες. Το 1930 χρησιμοποιήθηκαν σαν εντομοκτόνα αλλά ο Γερμανικός στρατός στον 2^ο Παγκόσμιο Πόλεμο τους χρησιμοποίησε σαν πολεμικά τοξικά αέρια (νευροτοξίνες). Σαν νευροτοξικά μέσα χρησιμοποιήθηκαν από τρομοκράτες πχ **sarin** στον σταθμό του Τόκιο το 1995 αλλά και στον πόλεμο του κόλπου από τους Αμερικάνους.

Οι οργανοφωσφορικοί εστέρες, μη αντιστρεπτοί αναστολείς της AchE θεωρούνται ενώσεις πολύ τοξικές για τον άνθρωπο. Φωσφορυλιώνουν το υδροξύλιο της σερίνης στο σημείο δράσης της ακετυλοχολίνης. Συνδέονται μη αντιστρεπτά ανενεργοποιώντας την εστεράση και οδηγώντας σε συσσώρευση της ακετυλοχολίνης στην νευρομυϊκή σύνδεση. Αυτό έχει σαν επίπτωση αποπόλωση των σκελετικών μυών, αδυναμία και διακοπή στην μεταβίβαση του νευρικού ερεθίσματος. Το ένζυμο είναι δυνατό να επανενεργοποιηθεί, αν ληφθούν έγκαιρα ορισμένα φάρμακα, για παράδειγμα η πραλιδοξ(μη (2-PAM), που μπορούν να κάνουν πυρηνόφιλη προσβολή στο φωσφορυλιωμένο ένζυμο και να προκαλέσουν την αναγέννηση της ελεύθερης AchE.

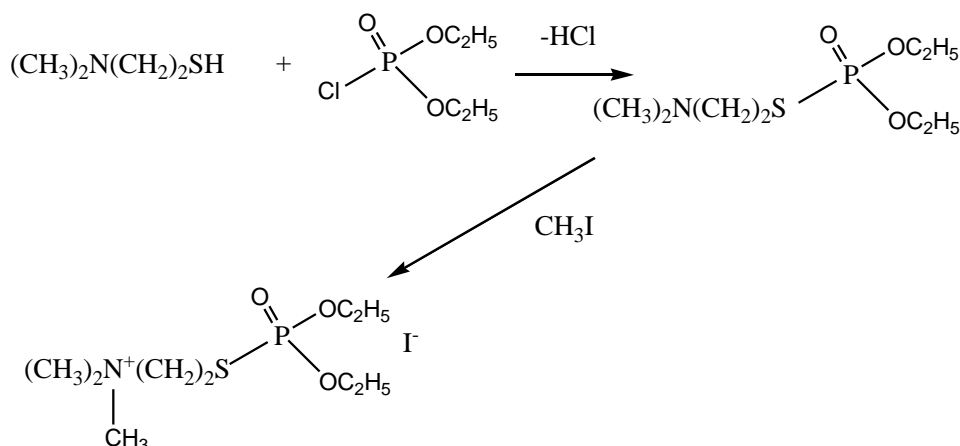
Πολλοί οργανοφωσφορικοί εστέρες χρησιμοποιήθηκαν και χρησιμοποιούνται θεραπευτικά. Η αναστολή της AchE στην οποία βασίζεται η εφαρμογή τους σαν εντομοκτόνα, είναι αυτή που υποστηρίζει και τη θεραπευτική τους χρήση σε διάφορες νευρικές δυσλειτουργίες, νευροεκφυλιστικές καταστάσεις (dementia) άνοιας π.χ. το Metrifonate, αλλά και στη νόσο του Parkinson.

Σαν **ανεπιθύμητες ενέργειες** έχουν αναφερθεί ναυτία, έμετος, απώλεια σωματικού βάρους εξαιτίας της αυξημένης χολινεργικής δραστηριότητας.

Παρακάτω αναφέρονται μερικοί οργανοφωσφορικοί εστέρες

1. Ιωδιούχος Εκοθειοφάτη

Σύνθεση — Όπως φαίνεται σχηματικά από β-διμεθυλαμινο-αιθυλομερκαπτάνη, χλωροφορμικό διαιθυλεστέρα, και τεταρτοταγοποίηση με μεθυλοιωδίδιο:



Ιδιότητες Λευκοί, υγροσκοπικοί κρύσταλλοι, διαλυτοί σε νερό, μεθανόλη, αιθανόλη, πρακτικά αδιάλυτοι σε άλλους οργανικούς διαλύτες.

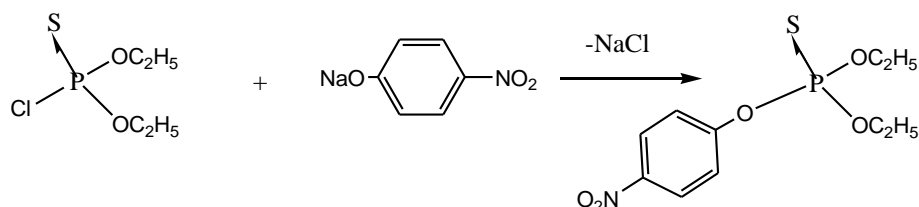
Ποσοτικός Προσδιορισμός Με αλκαλική υδρόλυση, προσθήκη παγόμορφου οξικού οξέος και ογκομέτρηση με κανονικό διάλυμα ιωδίου. Το τέλος της αντίδρασης προσδιορίζεται ποτενσιομετρικά.

Δράση-Χρήση Είναι μακράς διάρκειας οργανοφωσφορικός εστέρας που προκαλεί μη αντιστρεπτή αναστολή της AchE. Χορηγούμενη τοπικά σαν άλας τεταρτοταγούς αμμωνιοβάσης, απορροφάται λίγο και έτσι δεν εμφανίζει διασυστηματική δράση. Χρησιμοποιείται στη θεραπεία του γλαυκώματος, μόνο όταν η θεραπεία με άλλα μικρότερης διάρκειας δράσης φάρμακα είναι ανεπαρκής.

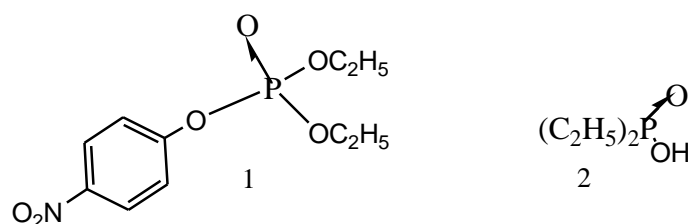
Χορήγηση σαν οφθαλμικό διάλυμα.

2) Παραθείο

Σύνθεση



Δράση-Χρήσεις Το παραθείο είναι κλασικός μη αντιστρεπτός αναστολέας της AchE ένωση πολύ τοξική, που εκδηλώνει αθροιστική δράση. Μεταβολίζεται στο ήπαρ των θηλαστικών και κυρίως των εντόμων, από τα μικροσωμικά ένζυμα σε παραοξόν, ισχυρότερο αντιχολινεστερασικό παράγοντα.



Το παραοξόν (1) στα **θηλαστικά** μόνο, μεταβολίζεται σε p- νιτροφαινόλη και φωσφορικό διαιθυλεστέρα (2), που δεν έχουν αντιχολινεστερασική δράση και σε αυτό το γεγονός βασίζεται η χρήση του παραθείου σαν εντομοκτόνο στη γεωργία.

Ανταγωνιστές της Ακετυλοχολίνης

Για κάθε υποδοχέα της Ακετυλοχολίνης υπάρχουν διαφορετικά είδη φαρμάκων που χρησιμοποιούνται σαν ανταγωνιστές αυτού του νευρομεταβιβαστή. Η εξειδίκευση αυτή, αποδίδεται στις ανατομικά διαφορετικές περιοχές στους διάφορους τύπους υποδοχέων, και επομένως στα δομικά χαρακτηριστικά των ανταγωνιστών, ικανά να προσδώσουν στην ένωση “συγγένεια” με τον υποδοχέα ενώ ταυτόχρονα, για να δρα η ένωση αυτή σαν ανταγωνιστής πρέπει να μην έχει εσωτερική δραστικότητα.

Παρασυμπαθολυτικά ή Αντιχολινεργικά ή Αντισπασμωδικά

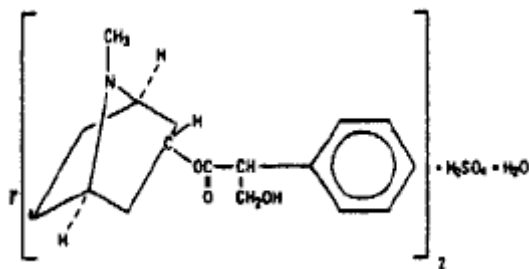
Ιστορικά στην κατηγορία αυτή περιλαμβάνονται διάφορα γαληνικά σκευάσματα και ιδιαίτερα τα αλκαλοειδή ατροπίνη, (\pm) υοσκαμίνη, (-) υοσκαμίνη και (-) σκοπολαμίνη από δρόγες της οικογένειας Solanaceae. Τα αλκαλοειδή αυτά είναι εστέρες της δικυκλικής αμινο-ολκοόλης τροπίνης με το τροπικό οξύ. Η σκοπολαμίνη είναι εστέρας της σκοπίνης. Οι ενώσεις αυτές ανταγωνίζονται την Ach στις παρασυμπαθητικές μετααγγλιακές απολήξεις. Η ατροπίνη αποτελεί την πρότυπη αντιμουσκαρινική ένωση. Μελέτες μοριακής κλωνοποίησης οδήγησαν στην ταυτοποίηση πέντε γονιδίων μουσκαρινικών υποδοχέων και επομένως στην ύπαρξη πέντε διαφορετικών μουσκαρινικών υποδοχέων. Με βάση τις φαρμακολογικές μελέτες έχουν ταυτοποιηθεί τρία είδη υποδοχέων οι M1, M2 και M3. Οι αντιχολινεργικές ενώσεις χρησιμοποιούνται:

- 1) Για να ανατάξουν αυξημένη κινητικότητα του γαστρεντερικού σωλήνα και σπασμό της ουροδόχου κύστης.
- 2) Για να μειώσουν τις εκκρίσεις κυρίως του γαστρεντερικού σωλήνα (σε περιπτώσεις γαστρικού έλκους).
- 3) Για να προκαλέσουν χάλαση του σφιγκτήρα της κόρης (μυδρίαση) και παράλυση της προσαρμοστικότητας του φακού (κυκλοπληγία).

1) Ατροπίνη (dl-υοσκαμίνη)

(\pm)- α -Υδροξυμεθυλο-φαινυλοξικός 8-μεθυλο-8-αζαδικυκλο [3.2.1] οκτ-3-υλ- εστέρας.

Η ατροπίνη είναι αλκαλοειδές που είτε υπάρχει στα είδη της οικογένειας solanaceae ή σχηματίζεται με ρακεμοποίηση της L-υοσκαμίνης κατά την εκχύλιση. Η ρακεμοποίηση συμπληρώνεται με θέρμανση διαλύματος του εκχυλίσματος του αλκαλοειδούς σε αραιό άλκαλι.



Η ατροπίνη, παρασκευάζεται συνθετικά από το τροπικό οξύ και την τροπίνη. Σαν εστέρας υδρολύεται και δίδει τα παραπάνω συστατικά. Μετατρέπεται σε όξινο θειικό άλας με προσθήκη σκετονικού διαλύματος θειικού οξέος .

Δράση-Χρήση

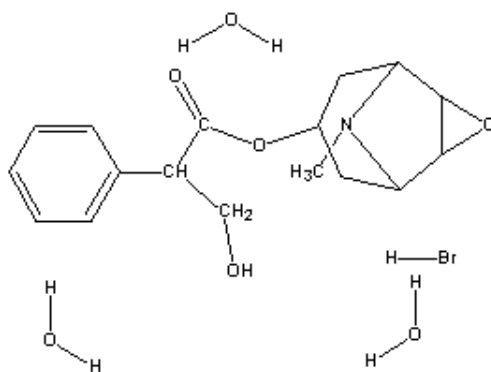
- Βρίσκει χρήση στην οφθαλμολογία επειδή επιφέρει χάλαση του σφικτήρα της κόρης και του ακτινωτού μυός του οφθαλμού προκαλώντας μυδρίαση.
- Πριν από γενική αναισθησία για να μειώσει τις εκκρίσεις από τον βλεννογόνο του στόματος και των αεραγωγών οδών.
- Η ατροπίνη, επειδή αποκλείει τη δράση της ακετυλοχολίνης στο πνευμονογαστρικό, μπορεί να χρησιμοποιηθεί στην θεραπευτική αγωγή ορισμένων τύπων καρδιακών αρρυθμιών.
- Σαν αντίδοτο σε δηλητηριάσεις από οργανοφωσφορικούς εστέρες, για να εμποδίσει τα “μουςκαρινικά” συμπτώματα της συσσώρευσης Ach (έμετο, διάρροια, βρογχοσυστολή, υπερέκκριση σιέλου και ιδρώτα).

Απορροφάται εύκολα και πλήρως από το έντερο, κατανέμεται σ' όλο το σώμα και μεταβολίζεται κυρίως στο ήπαρ. Μετά από τοπική εφαρμογή περνάει εύκολα μέσα στο μάτι.

Χορήγηση με την μορφή δισκίων από το στόμα. Παρεντερικά και τοπικά στο μάτι σαν διάλυμα. Για την παρεντερική και τοπική χορήγηση χρησιμοποιείται το άλας.

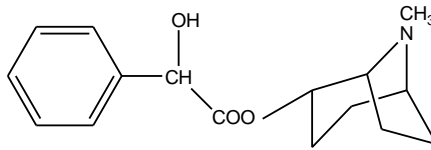
Σκοπολαμίνη (υδροβρωμική) (HBr)

Αλκαλοειδές που βρίσκεται επίσης σε φυτά της οικογένειας Solanaceae από τα οποία και λαμβάνεται. Είναι το αριστερόστροφο ισομερές. Το ρακεμικό μίγμα των ισομερών του είναι γνωστό σαν ατροσκίνη. Διαλύματά της μετατρέπονται εύκολα με ρακεμοποίηση σε ατροσκίνη.



Συγγενή ημισυνθετικά παράγωγα

- i) n-βουτυλοβρωμιούχος-σκοπολαμίνη,
- ii) υδροβρωμική οματροπίνη (εστέρας με αμυγδαλικό οξύ)



- iii) βρωμιούχος μεθοσκοπολαμίνη (μεθυλοβρωμιούχος σκοπολαμίνη) (σκοπολαμίνη με τεταρτοταγές μεθυλιωμένο άζωτο)

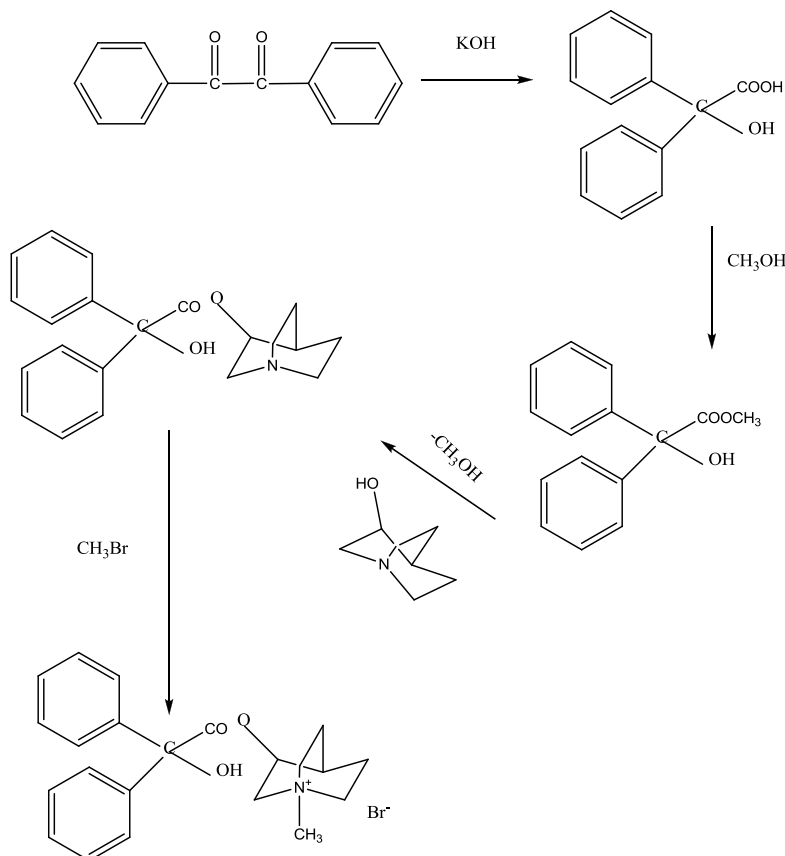
Κλιδίνιο βρωμιούχο

Βενζυλικός εστέρας του βρωμιούχου 3-υδροξυ-1-μεθυλο-κινουκλιδινίου.

Σύνθεση Λαμβάνεται από την επίδραση αλκάλεος επί του βενζιλίου που οδηγεί στη σύνθεση του βενζυλικού οξέος. Από το μεθυλεστέρα του βενζυλικού οξέος και την 3-κινουκλιδινόλη λαμβάνεται ο βενζυλικός εστέρας που τεταρτοταγοποιείται με μεθυλοβρωμίδιο.

Δράση-Χρήση Παρουσιάζει μέτρια εκλεκτικότητα για τον γαστρεντερικό σωλήνα. Έτσι, χρησιμοποιείται κύρια στη θεραπευτική αγωγή γαστρικού έλκους, υπερχλωρυδρίας, μόνο του ή σε συνδυασμό με το χλωροδιαζεποξείδιο.

Χορήγηση Από το στόμα σαν καψάκια.



Σχέση δομής-δράσης αντιχολινεργικών φαρμάκων

Από την μελέτη της ατροπίνης μπορούν να προκύψουν μερικά συμπεράσματα για τη σχέση δομής-δράσης αντιχολινεργικών φαρμάκων. Μια τυπική αντιχολινεργική ένωση έχει:

α) Μια κατιονική περιοχή.

β) Κυκλικό σύστημα.

γ) Μια ενδιάμεση αλυσίδα ορισμένου μήκους, που συνδέει τις δύο προηγούμενες ομάδες.

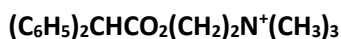
Χρήσιμα, αλλά όχι απαραίτητα δομικά στοιχεία είναι η εστερική και η υδροξυλική ομάδα. Η δράση επηρεάζεται επίσης από στερεοχημικούς παράγοντες.

α) Κατιονική περιοχή

Αποτελεί το πρώτο σημείο σύνδεσης φαρμάκου-υποδοχέα. Η κατιονική περιοχή με το θετικά φορτισμένο άτομο N έλκεται από το ανιονικό κέντρο του υποδοχέα. Αυτό συμβαίνει με τα παράγωγα του τεταρτοταγούς αμμωνίου. Για τις αμίνες το κατιονικό κέντρο σχηματίζεται με πρωτονίωση του αμινικού αζώτου στο φυσιολογικό pH. Η κατιονική περιοχή συνδέεται με την αγωνιστική δράση, η οποία είναι περισσότερο αυξημένη όταν στο N υπάρχουν μεθύλια, ενώ αντικατάστασή τους από μεγαλύτερα αλκύλια δίνει στο μόριο ανταγωνιστικές ιδιότητες.

β) Κυκλικό σύστημα

Εισαγωγή δύο φαινυλίων στο μόριο της ακετυλοχολίνης τη μετατρέπουν σε αντιχολινεργικό παράγοντα.



Οι αντιχολινεργικές ενώσεις περιέχουν ένα ή περισσότερα κυκλικά συστήματα, συχνότερα φαινύλιο, αλλά και θειενύλιο (α- ή σπανιότερα β-), ή και αλεικυκλικούς υποκαταστάτες, συνήθως κυκλοεξύλιο ή κυκλοπεντύλιο στο ίδιο άτομο (από τους οποίους συνήθως ο ένας είναι αρωματικός). Αρκετά περιέχουν μόνο ένα κυκλικό σύστημα αλλά τότε υπάρχει και μια αλειφατική, ή καλύτερα, υδροξυλιούχος ομάδα ενωμένη στο ίδιο άτομα άνθρακα. Αύξηση του όγκου του κυκλικού υποκαταστάτη (διφαινύλιο, ναφθύλιο) προκαλεί πτώση της δράσης. Το κυκλικό σύστημα προσθέτει στο μόριο του ανταγωνιστή ένα ακόμη σημείο σύνδεσης με τον υποδοχέα. Εφόσον το σύστημα αυτό είναι αρκετά λιπόφιλο, συνδέεται με τον υποδοχέα με υδρόφοβους δεσμούς ή με δυνάμεις Van der Waals, με αποτέλεσμα σταθερότερη σύνδεση. Κυκλικές ομάδες σχετικά μεγάλου μεγέθους παρεμποδίζουν στερεοχημικά την προσέγγιση μορίων ακετυλοχολίνης όχι μόνο στο ενεργό κέντρο, αλλά και στις γειτονικές προς αυτό περιοχές του υποδοχέα.

γ) Ενδιάμεση αλυσίδα

Το μήκος, το είδος, και η ύπαρξη χαρακτηριστικών ομάδων ή διακλάδωσης της αλυσίδας που συνδέει την κατιονική περιοχή με το κυκλικό σύστημα είναι σημαντικοί παράγοντες που επηρεάζουν τη δράση.

Τα πιο δραστικά αντιχολινεργικά είναι υποκατεστημένοι εστέρες της β αμινοαιθανόλης. Αύξηση του μεγέθους της αμινοαλκοόλης μειώνει ή εξαφανίζει τη δράση.

Οι εστέρες του διφαινυλοξικού οξέος είναι δραστικότερα αντιχολινεργικά από αυτούς του φαινυλοξικού οξέος. Εστέρες του τριφαινυλοξικού οξέος είναι αδρανείς. Οι αμινοαλκυλοεστέρες του διφαινυλοξικού οξέος είναι δραστικότεροι από τους αντίστοιχους εστέρες του β,β-διφαινυλοπροπιονικού οξέος.

Επομένως, δραστικότεροι είναι εκείνοι οι εστέρες που έχουν αλυσίδα από πέντε άτομα, η οποία συνδέει το κυκλικό σύστημα και την κατιονική περιοχή. Εάν η εστερική ομάδα αντικατασταθεί από μεθυλενική αλυσίδα, τότε για καλύτερη δράση, πρέπει να υπάρχει αλυσίδα από 3 άτομα άνθρακα μεταξύ κυκλικού συστήματος και κατιονικής περιοχής. Διακλάδωση στην ενδιάμεση αλυσίδα δίνει λιγότερο δραστικά αντιχολινεργικά, και αυτό μάλλον αποδίδεται σε στερεοχημική παρεμπόδιση της αλληλεπίδρασης φαρμάκου-υποδοχέα. Εισαγωγή στην αλυσίδα ατόμων όπως οξυγόνο, θείο, άζωτο έχει μικρή επίδραση στη δράση.

Η **αντιχολινεργική** δράση εξαρτάται όχι μόνο από το μήκος της ενδιάμεσης αλυσίδας, αλλά και από την ικανότητα του μορίου να παίρνει την κατάλληλη διαμόρφωση, η οποία είναι ευνοϊκή για την αλληλεπίδραση της ένωσης με τον (μουςκαρινικό) υποδοχέα.

δ) Εστερική και η υδροξυλική ομάδα

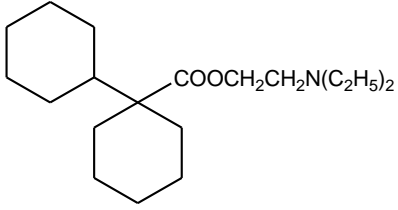
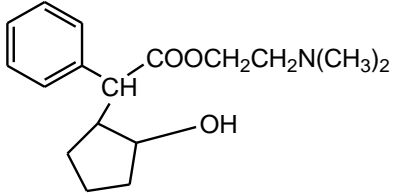
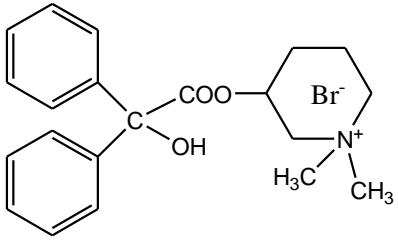
Η εστερική ομάδα, φαίνεται ότι δεν είναι απαραίτητη για τη συγκεκριμένη δράση. Θεωρείται ότι συνεισφέρει στη σταθερότερη σύνδεση με τον υποδοχέα, αλληλεπιδρώντας με την εστερατική περιοχή αυτού.

Αντιχολινεργικά που περιέχουν υδροξυλική ομάδα σε ορισμένη θέση (ιδιαίτερα σε θέση β- και α- ως προς το καρβοξύλιο και ενωμένο με τον άνθρακα που φέρει το κυκλικό σύστημα, ή με το γειτονικό προς αυτό), είναι δραστικότερα από τα αντίστοιχα παράγωγα χωρίς υδροξύλιο. Δεν είναι απαραίτητο στοιχείο. Θεωρείται ότι σχηματίζει δεσμό υδρογόνου σε κατάλληλη, πλούσια σε ηλεκτρόνια. περιοχή του υποδοχέα.

Στην περίπτωση που υπάρχει ένα ασύμμετρο άτομο Ο στην ακυλο-ομάδα που ενώνεται με το κυκλικό σύστημα και την υδροξυλιούχο ομάδα αυτή, τα D-(-) ισομερή είναι τα δραστικότερα.

Οι στερεοχημικές απαιτήσεις του μουςκαρινικού υποδοχέα είναι μικρές για την ομάδα της αμινοαλκοόλης ενώ είναι μεγάλες για το τμήμα του οξέος.

Συγγενείς ενώσεις	Τύποι	Κοινές Ονομασίες-Χρήση
1		Βρωμιούχος γλυκοπυρρολάτη/ ΓΕΣ

2	 <p>Chemical structure showing two cyclohexane rings connected to a central carbon atom. This central carbon is also bonded to a hydrogen atom and a diethylcarbamate group ($\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$).</p>	Δικυκλαμίνη / ΓΕΣ
3	 <p>Chemical structure showing a cyclopentane ring with a hydroxyl group (OH) and a CH group. The CH group is further substituted with a benzene ring and a diethylcarbamate group ($\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$).</p>	Κυκλοπεντολάτη / Μυδριατικό
4	 <p>Chemical structure showing a central carbon atom bonded to two phenyl rings, a hydroxyl group (OH), and a carbonyl group (COO). The carbonyl group is further substituted with a piperidine ring containing a bromide ion (Br^-) and a dimethylammonium group ($\text{N}^+(\text{CH}_3)_2$).</p>	Μεπενζολάτη βρωμιούχος/ Μυδριατικό

B. Αδρενεργικό Φάρμακα και Συγγενείς Ενώσεις.

Εισαγωγή

Αδρενεργικά φάρμακα είναι οι ενώσεις που δρουν περιφερικά είτε για να ενισχύσουν είτε για να μειώσουν τη δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος.

Διακρίνονται σε α) **συμπαθομιμητικά** αυτά που προκαλούν ενέργειες παρόμοιες με αυτές που παρατηρούνται κατά τη διέγερση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και β) σε **συμπαθολυτικά** αυτά που μειώνουν τη συμπαθητική δραστηριότητα.

Τα αδρενεργικά νεύρα στο ANΣ είναι μεταγαγγλιακές συμπαθητικές νευρικές ίνες και ο αδρενεργικός νευρομεταβιβαστής που απελευθερώνεται από τους μεταγαγγλιακούς συμπαθητικούς νευρώνες σαν αποτέλεσμα της διέγερσης των συμπαθητικών νευρών είναι η **νοραδρεναλίνη-νορεπινεφρίνη (NA)**.

Τα συμπαθομιμητικά φάρμακα ταξινομούνται περαιτέρω 1) σ' αυτά που δρουν άμεσα, αλληλεπιδρώντας με τους αδρενεργικούς υποδοχείς, 2) σ' αυτά που δρουν έμμεσα, προκαλώντας απελευθέρωση νοραδρεναλίνης, και 3) σ' αυτά που έχουν διπλή (άμεση και έμμεση) δράση.

Η διάκριση σε άμεσα και έμμεσα δρώντα συμπαθομιμητικά στηρίζεται στην απόκριση σε ρεζεπινισμένο πειραματόζωο. Χορήγηση ρεζεπίνης προκαλεί εξάντληση των αποθεμάτων της νοραδρεναλίνης. Εάν η χορήγηση συμπαθομιμητικού σε ρεζεπινισμένο ζώο προκαλέσει συμπαθομιμητική δράση, τότε το συμπαθομιμητικό είναι της κατηγορίας των άμεσα δρώντων, αν όχι (ενώ προκαλεί συμπαθομιμητική απόκριση σε φυσιολογικό πειραματόζωο), είναι της κατηγορίας των έμμεσα δρώντων.

Αρκετά αδρενεργικά φάρμακα εκδηλώνουν σημαντική δράση και στο ΚΝΣ.

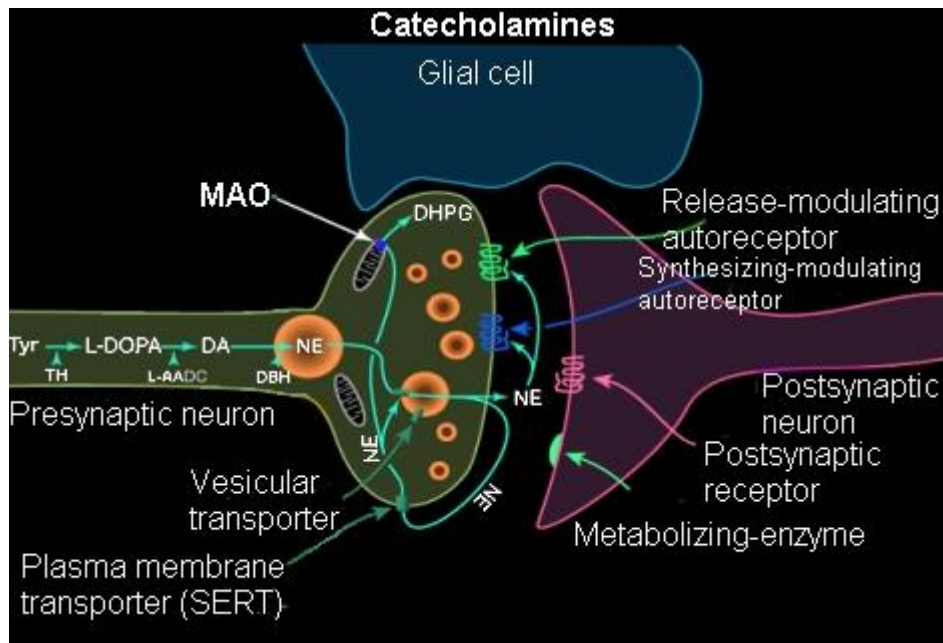
Υπάρχουν δύο είδη αδρενεργικών υποδοχέων, που ο Ahlquist (1948) ονόμασε **α** και **β**. Οι μετασυναπτικοί α-αδρενεργικοί υποδοχείς σχετίζονται με τη σύσπαση των λείων μυών, ενώ οι β- με τη χάλαση των λείων μυών και τη διέγερση του καρδιακού μυός. Υπάρχουν επίσης α και β υποδοχείς που μεσολαβούν στη δράση των κατεχολαμινών στο μεταβολισμό υδατανθράκων και λιπών και στη χάλαση των λείων μυών του γαστρεντερικού σωλήνα.

Προσεκτική μελέτη της δράσης αδρενεργικών αγωνιστών και της εκλεκτικότητας αδρενεργικών ανταγωνιστών οδήγησε σε παραπέρα υποδιαίρεση των α και β υποδοχέων σε **α1, α2, β1 και β2** υποδοχείς.

Η NA, μετά την απελευθέρωσή της από τη νευρική απόληξη στη συναπτική σχισμή, αλληλεπιδρά με τους υποδοχείς της στα όργανα ή στους ιστούς που δέχονται τις συμπαθητικές μεταγαγγλιακές απολήξεις (αδένες, λείος μυς, καρδιακός μυς) και προκαλείται η φυσιολογική απόκριση (έκκριση, σύσπαση ή χάλαση μυός). Η δράση της νοραδρεναλίνης στους αδρενεργικούς υποδοχείς τερματίζεται μέσω διαφόρων μηχανισμών:

- με επαναπρόσληψη από νευρώνα ή ιστό,
- με απομάκρυνση από τη σύναψη με διάχυση,
- με τον μεταβολισμό της.

Από τους μηχανισμούς αυτούς σημαντικότερος είναι η επαναπρόσληψη της ΝΑ στη νευρική απόληξη, διαδικασία που απαιτεί ενέργεια. Αφού επαναπροσληφθεί η ΝΑ εισέρχεται στα αποθηκευτικά κυστίδια με μια δεύτερη διαδικασία ενεργητικής πρόσληψης. Εκεί η ΝΑ συγκρατείται, σαν σταθερό σύμπλοκο με ΑΤΡ και πρωτεΐνες, για να απελευθερωθεί πάλι σε μια νέα νευρική διέγερση.

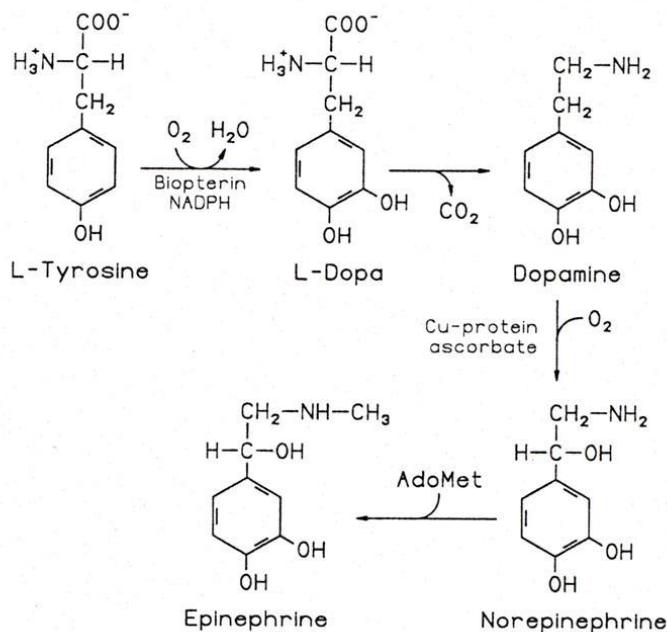


Αδρενεργικός μεταβιβαστής είναι και η αδρεναλίνη, αλλά αυτή δεν απελευθερώνεται από τις συμπαθητικές νευρικές απολήξεις όπως η ΝΑ. Η αδρεναλίνη συντίθεται και αποθηκεύεται στο μυελό των επινεφριδίων, απ' όπου απελευθερώνεται στην κυκλοφορία σε κατάσταση ανάγκης ή stress και φθάνει σε όργανα και ιστούς, όπου αλληλεπιδρά με τους αντίστοιχους υποδοχείς. Τερματισμός της δράσης της αδρεναλίνης γίνεται με μεταβολισμό της που ακολουθεί την πρόσληψή της από τους ιστούς.

Η ονομασία κατεχολαμίνες για την αδρεναλίνη και την νοραδρεναλίνη οφείλεται στο ότι έχουν αρωματικό σύστημα με δύο υδροξύλια σε ορθο-θέση μεταξύ τους. Στις κατεχολαμίνες συμπεριλαμβάνεται και η ντοπαμίνη, νευρομεταβιβαστής κυρίως στο ΚΝΣ. Η βιοσύνθεση των κατεχολαμινών που φαίνεται σχηματικά παρακάτω γίνεται:

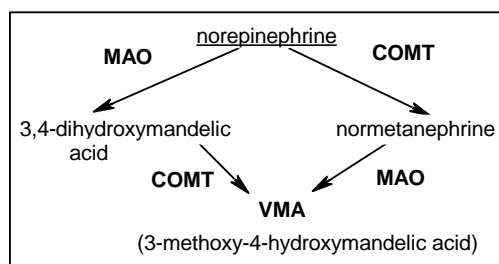
- στους αδρενεργικούς και ντοπαμινεργικούς νευρώνες του ΚΝΣ,
- στους συμπαθητικούς νευρώνες του ΑΝΣ και
- στο μυελό των επινεφριδίων,

Biosynthesis of catecholamines



Το πρώτο στάδιο καθορίζει την ταχύτητα της βιοσύνθεσης. Η αντίδραση για τη σύνθεση της NA γίνεται στο μυελό των επινεφριδίων από την N μεθυλοτρανσφεράση της φαινυλαιθανολαμίνης, η οποία κυρίως συγκεντρώνεται εκεί. Η αδρεναλίνη που συντίθεται αποθηκεύεται στα αποθηκευτικά κυστίδια των κυττάρων χρωμαφίνης του μυελού των επινεφριδίων.

Αν και ο μεταβολισμός αδρεναλίνης και νοραδρεναλίνης δεν είναι ο κύριος τρόπος τερματισμού της δράσης τους, οι δύο αυτοί νευρομεταβιαστές μεταβολίζονται σημαντικά πριν απεκκριθούν, κυρίως από τη μονοαμινοξειδάση (MAO) και την κατεχολο-Ο-μεθυλοτρανσφεράση (COMT).



Η MAO, η οποία βρίσκεται ενδοκυτταρικά στην εξωτερική μεμβράνη των μιτοχονδρίων, καταλύει οξειδωτική απαμίνωση των ενδονευρωνικών κατεχολαμινών, ενώ η COMT καταλύει μεθυλίωση (στο m-OH) κατεχολαμινών που εισέρχονται στην κυκλοφορία και στους ιστούς. Επειδή τα δύο αυτά ένζυμα δεν είναι εξειδικευμένα μπορούν να δράσουν και σε άλλα υποστρώματα.

Οι αγωνιστές των α υποδοχέων χρησιμοποιούνται:

- Για αύξηση της πίεσης του αίματος, λόγω της προκαλούμενης αγγειοσυστολής, σε

καταστάσεις ορθοστατικής υπότασης, υποτασικού shock κατά τη διάρκεια νωτιαίας αναισθησίας, σε αλλεργικές καταστάσεις.

- Τοπικά, για αγγειοσυστολή σε ρινίτιδες, ωτίτιδες, επιπεφυκίτιδες, για να σταματήσουν επιφανειακές αιμορραγίες.

- Σε τοπική αναισθησία, σε συνδυασμό με τοπικά αναισθητικά όπου λόγω της αγγειοσυστολής, το τοπικό αναισθητικό έχει μεγαλύτερη διάρκεια δράσης.

- Τοπικά στο μάτι για πρόκληση μυδρίασης (δεν επιδρούν στο ακτινωτό σώμα, και τα περισσότερα προκαλούν ελαφρά μόνο κυκλοπληγία και ελαφρά αύξηση της ενδοφθάλμιας πίεσης).

Αντενδείκνυται σε άτομα με υπέρταση, νόσους των στεφανιαίων, αρτηριοσκλήρωση, καρδιακές αρρυθμίες, ιστορικό εμφράγματος μυοκαρδίου, υπερτροφία προστάτη, γλαύκωμα, σε εγκύους.

Ανεπιθύμητες ενέργειες, μυδρίαση, φωτοφοβία, εφίδρωση.

Οι αγωνιστές των β υποδοχέων χρησιμοποιούνται:

1) Οι **β1 αγωνιστές**: ενδοκαρδιακά ή ενδοφλέβια σε περιπτώσεις μειωμένου ρυθμού καρδιάς χωρίς να αποτελούν θεραπεία εκλογής.

2) Οι **β2 αγωνιστές** χρησιμοποιούνται σαν βρογχοδιασταλτικά (συχνά σε συνδυασμό με θεοφυλλίνη) στην αγωγή βρογχικού άσθματος, βρογχίτιδας, βρογχοεκτασίας (επειδή προκαλούν χάλαση των λείων μυών),

- Στην θεραπευτική αγωγή υπερτασικού Shock επειδή προκαλούν αγγειοδιαστολή.

- Επειδή προκαλούν χάλαση των μυών της μήτρας χρησιμοποιούνται για να καθυστερήσουν τον τοκετό, σε περιπτώσεις πρόωρου τοκετού,

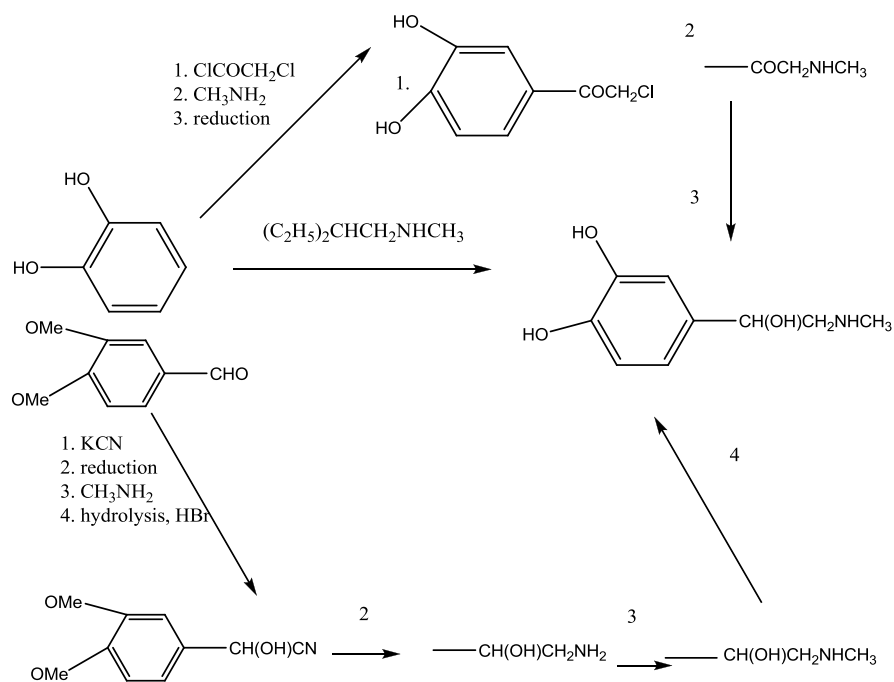
Αντενδείξεις Οι **β1** και **β2** αγωνιστές αντενδείκνυται σε άτομα με νόσους στεφανιαίων, με καρδιακές αρρυθμίες και σε εγκύους. Λόγω της κεντρικής δράσης μπορεί να προκαλέσουν εφίδρωση, πονοκέφαλο και μερικές φορές άγχος,

Προσοχή Οι **β2 αγωνιστές** αντενδείκνυται σε διαβητικούς, λόγω της υπεργλυκαιμικής τους δράσης.

1) Αδρεναλίνη (Επινεφρίνη) (-)-3,4-διυδροξυ-α βενζυλική αλκοόλη.

Παραλαβή Παραλαμβάνεται από επινεφρίδια (π.χ. βοοειδών) με εκχύλιση με αραιό όξινο διάλυμα. Από το υδατικό διάλυμα, μετά από θέρμανση και κατεργασία με αιθανόλη, απομακρύνονται τα αδρανή συστατικά. Η αδρεναλίνη καταβυθίζεται με αμμωνία, η οποία παραπέρα καθαρίζεται με επαναδιάλυση σε οξύ και νέα καταβύθιση με αμμωνία.

Σύνθεση Η αδρεναλίνη μπορεί να παρασκευαστεί και συνθετικά και το ρακεμικό μίγμα που λαμβάνεται διαχωρίζεται με D-τρογικό οξύ.



Δράση-Χρήση Κατέχει δράση **α** , **β_1** και **β_2** αγωνιστών. Σε χαμηλές δόσεις αποκρίνονται πρώτα οι β υποδοχείς, διεγείρεται η καρδιά και διαστέλλονται οι βρόγχοι. *Μερικές από τις κύριες χρήσεις της είναι:*

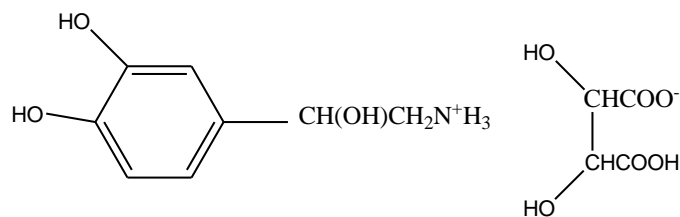
- Στην αντιμετώπιση κρίσεων βρογχικού άσθματος
- Τοπικά σε ρινορραγίες.
- Για να αυξήσει τη διάρκεια δράσης τοπικών αναισθητικών.

Χορηγούμενη από το στόμα, υφίσταται τη δράση της MAO και της COMT και συζεύγνυται κατά τη διάβασή της από το ήπαρ. Γι'αυτό δεν δρα από το στόμα.

Προσοχή Η ενδοφλέβια χορήγηση πρέπει να γίνεται αργά. Παρατηρούνται έκτακτες συστολές, τρόμος, αρρυθμίες, αύξηση της πίεσης. Συχνά η αγγειοσυστολή ακολουθείται από αγγειοδιαστολή. Η αγγειοσυστολή που προκαλεί επιβραδύνει την απορρόφηση της επιμηκύνοντας την διάρκεια δράσης.

2) Όξινη τρυγική νοραδρεναλίνη

Όξινη τρυγική (-)- α -αμινομεθυλο-3,4-διυδροξυβενζυλική αλκοόλη



Σύνθεση Παραλαμβάνεται από επινεφρίδια (π.χ. βοοειδών) με εκχύλιση με αραιό όξινο διάλυμα. Από το υδατικό διάλυμα, μετά από θέρμανση και κατεργασία με αιθανόλη, απομακρύνονται τα αδρανή συστατικά. Η νοραδρεναλίνη καταβυθίζεται με μεθυλαμίνη η οποία παραπέρα καθαρίζεται με επαναδιάλυση σε οξύ και νέα καταβύθιση με μεθυλαμίνη. Η βάση μετατρέπεται στο όξινο τρυγικό άλας και διαχωρίζεται το ρακεμικό μίγμα.

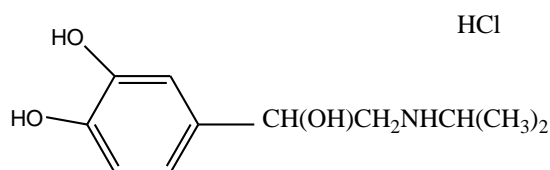
Δράση-Χρήσεις Χρησιμοποιείται το όξινο τρυγικό άλας σαν πιο σταθερό.

Η νοραδρεναλίνη είναι ισχυρός **α** και **β1** αγωνιστής με ασθενή **β2** αγωνιστική ικανότητα. Χρησιμοποιείται κυρίως:

- για τις **α** αγωνιστικές της ιδιότητες, με κύρια χρήση στη διατήρηση της αρτηριακής πίεσης σε οξείες υποτασικές καταστάσεις.
- Η νοραδρεναλίνη μειώνει την ενδοφθάλμια πίεση στο γλαύκωμα **ευρείας γωνίας** **Χορήγηση** Ενδοφλέβια έγχυση

3) Υδροχλωρική Ισοπροτερενόλη ή Ισοπρεναλίνη

Σύνθεση Όπως περιγράφεται στη μέθοδο σύνθεσης αδρεναλίνης, χρησιμοποιώντας ισοπροπυλαμίνη αντί μεθυλαμίνης, και μετατροπή στο υδροχλωρικό άλας.



Δράση-Χρήση Η ισοπροτερενόλη είναι ισχυρός **β**-αδρενεργικός αγωνιστής, χωρίς πρακτικά επίδραση στους **α** υποδοχείς. Επειδή δεν είναι εκλεκτική για τους **β1** ή **β2** υποδοχείς, προκαλεί αύξηση της καρδιακής απόδοσης (**β1** υποδοχείς) και βρογχοδιαστολή (**β2** υποδοχείς).

Χρησιμοποιείται:

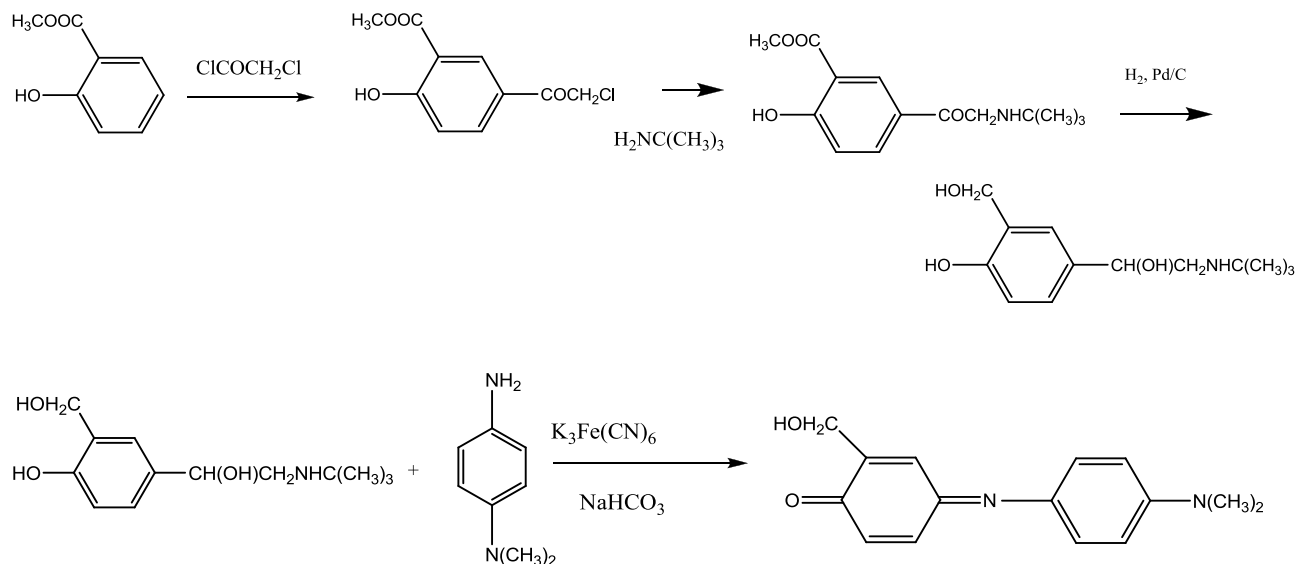
-Στην αγωγή βρογχικού άσθματος (υπογλώσσια δισκία, αεροσόλη για χορήγηση από το στόμα).

Η δράση μιας συνήθους δόσης ισοπρεναλίνης δεν διαρκεί πάνω από μισή ώρα λόγω του μεταβολισμού της. Στο αίμα μεταβολίζεται από την COMT προ την 3-Ο-μεθυλο-ισοπρεναλίνη, που αποκλείει ελαφρά τους β υποδοχείς. Αδρανοποιείται με μετατροπή της σε θεϊκό εστέρα στο ήπαρ και στο έντερο, περιορίζοντας τη χρησιμότητα χορήγησης από το στόμα. Προσλαμβάνεται από τους ιστούς με το μηχανισμό πρόσληψης κατεχολαμινών και αδρανοποιείται.

Χορήγηση Με εισπνοή (αεροσόλη), παρεντερικά (ενέσιμο), από το στόμα (δισκία)

4) Σαλβουταμόλη (Αλβουταμόλη, Αλβουτερόλη)

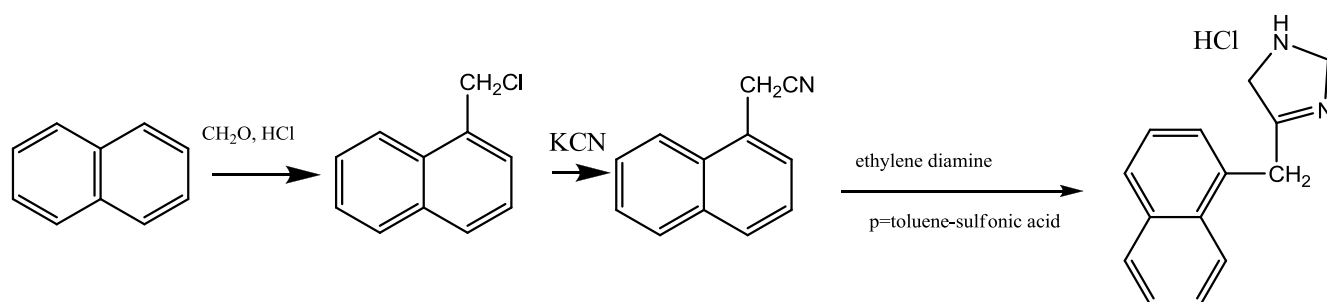
Σύνθεση Από το σαλικυλικό μεθυλεστέρα



Δράση-Χρήση Χρησιμοποιείται σαν βρογχοδιασταλτικό και είναι εξ ίσου δραστική με την ισοπροτερενόλη. Πλεονεκτεί διότι έχει αμελητέα δράση στην καρδιά. Όπως και οι άλλοι β₂ αγωνιστές, μπορεί να χρησιμοποιηθεί για καθυστέρηση πρόωρου τοκετού.

Χορήγηση Δίδεται από το στόμα γιατί απορροφάται ενώ δεν αδρανοποιείται στον ΓΕΣ σε αντίθεση προς την ισοπροτερενόλη. Χορηγείται επίσης με τη μορφή αεροσόλης.

5) Υδροχλωρική Ναφαζολίνη (Μονοϋδροχλωρικό) 2-(1-ναφθυλομεθυλο)-2-ιμιδαζολίνιο.



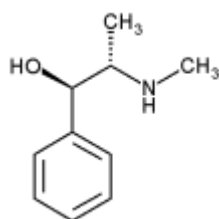
Δράση-Χρήση Η ένωση αποτελεί αντιπρόσωπο ομάδας με βασικές δομικές διαφορές από τα υπόλοιπα φάρμακα της κατηγορίας. Είναι αδρενεργική ένωση παράγωγο του ιμιδαζολινίου και κατέχει άμεση α-αγωνιστική δράση.

Χρησιμοποιείται κυρίως σαν ρινικό και οφθαλμικό αποσυμφορητικό γιατί μειώνει τη συμφόρηση των βλεννογόνων και το τοπικό οίδημα.

Προσοχή στην παρατεταμένη χρήση γιατί μπορεί να έχει αντίθετο αποτέλεσμα: συμφόρηση και χημική ρινίτιδα, φαινόμενα που εξαφανίζονται με διακοπή της χορήγησης.

Χορήγηση Σταγόνες διαλύματος τοπικά στο ρινικό βλεννογόνο και στον επιπεφυκότα.

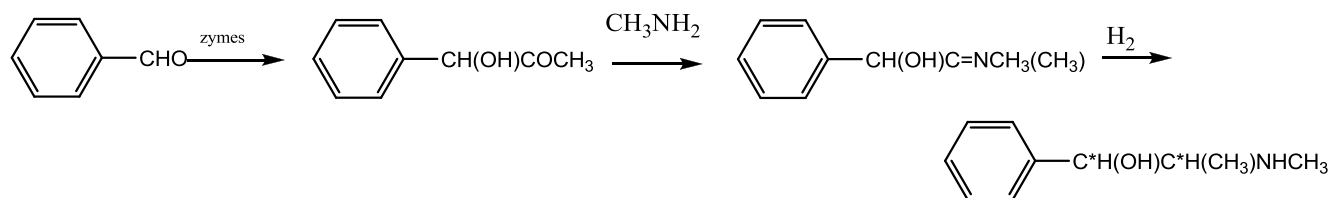
6) Εφεδρίνη (-)-Ερυθρο-α- 1 -μεθυλαμινο)αιθυλο]βενζυλική αλκοόλη



Ephedra

Η εφεδρίνη είναι αλκαλοειδές που βρίσκεται σε είδη Ephedra. Έχει δύο ασύμμετρα άτομα άνθρακα, επομένως υπάρχουν 4 στερεοϊσομερή. Το ερυθρο ρακεμικό μίγμα είναι η εφεδρίνη, και το θρεο- είναι γνωστό σαν ψευδοεφεδρίνη (ψ- εφεδρίνη). Η φυσική εφεδρίνη είναι το D(-) και είναι το δραστικότερο από τα 4 ισομερή.

Σύνθεση Η πιο οικονομική μέθοδος είναι η ζύμωση βενζαλδεύδης με μελάσσα:



Δράση-Χρήση Συνήθως χρησιμοποιούνται τα άλατα αντί της ελεύθερης βάσης (υδροχλωρικό, θειικό). Η εφεδρίνη έχει άμεση αδρενεργική δράση, διεγείροντας τους α και τους β υποδοχείς. Κατέχει και έμμεση δράση, επειδή προκαλεί απελευθέρωση νοραδρεναλίνης και ντοπαμίνης από τις νευρικές απολήξεις. Διέρχεται τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και προκαλεί κεντρική διέγερση, ποιοτικά (όχι όμως ποσοτικά) παρόμοια με αυτή της αμφεταμίνης και μικρή ικανότητα αναστολής της MAO.

Χρησιμοποιήθηκε στην αγωγή χρόνιου άσθματος και αλλεργικών καταστάσεων επειδή προκαλεί βρογχοδιαστολή, σε συνδυασμό με αγγειοσυσταλτική και αντιαλλεργική ικανότητα. Σήμερα έχει αντικατασταθεί από περισσότερο σύγχρονα φάρμακα (π.χ. σαλβουταμόλη).

Μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την αντιμετώπιση νυχτερινής ενούρησης, επειδή προκαλεί αύξηση του τόνου των σφιγκτήρων της ουρήθρας.

Χρησιμοποιείται στην αγωγή του συνδρόμου Stokes-Adams (χαρακτηρίζεται από περιοδικά επεισόδια καρδιακής διακοπής και λιποθυμίες) λόγω δράσης της στους β1 υποδοχείς της καρδιάς.

Τοπικά, για ρινική αποσυμφόρηση.

Είναι φάρμακο που προκαλεί τοπικά μυδρίαση χωρίς τάση πρόκλησης γλαυκώματος.

Οι συμπαθομιμητικές αμίνες συχνά ενισχύουν τη δράση της ακετυλοχολίνης στις νευρομυϊκές συνάψεις, έτσι η εφεδρίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμένη θεραπεία της βαρειάς μυασθένειας.

Αποτελεί το φάρμακο εκλογής στην αγωγή της ναρκοληψίας (η μόνη θεραπευτική εφαρμογή που οφείλεται στην κεντρική της δράση).

Η εφεδρίνη δεν υφίσταται τη δράση της MAO και είναι αποτελεσματική χορηγούμενη από το στόμα.

Ανεπιθύμητες ενέργειες ταχυκαρδία, αϋπνία, νευρική κούραση, πονοκέφαλος, ναυτία.

Χορήγηση Σαν οφθαλμικό διάλυμα τοπικά.

Δομικά χαρακτηριστικά (σχέσεις δομής-δράσης) των συμπαθομιμητικών που δρουν:

Άμεσα

Τα περισσότερα από τα μόρια αυτά έχουν δομικά και στερεοχημικά χαρακτηριστικά κοινά με τη νοραδρεναλίνη:

- Όλα περιέχουν ένα ή δύο φαινολικά υδροξύλια.
- Τα περισσότερα έχουν ένα αλκοολικό υδροξύλιο σε θέση β ως προς την αμινομάδα.
- Όλα περιέχουν μια αμινο-ομάδα. Υποκαταστάτες του N είναι αλκύλια. Όσο το μέγεθος των αλκυλίων αυτών αυξάνει τόσο μειώνεται η ικανότητα της ένωσης να προκαλεί συμπαθομιμητική δράση.
- Η αμινο-ομάδα χωρίζεται από την φαινυλική ομάδα από αλυσίδα που αποτελείται από δύο άτομα άνθρακα (παράγωγα β-φαιλαιθυλαμίνης).
- Στα παράγωγα με ασύμμετρο άτομο, (αφορά το άτομο C σε θέση β ως προς το N), το D(-) ισομερές είναι δραστικότερο του L(+).

Για τις ενώσεις αυτές το φάρμακο αλληλεπιδρά και συνδέεται με τον υποδοχέα μέσω τριών σημείων τα οποία είναι: το φαινολικό υδροξύλιο, το αλκοολικό υδροξύλιο και η αμινο-ομάδα. Απαραίτητη προϋπόθεση είναι οι ομάδες αυτές να βρίσκονται στην ίδια πλευρά του μορίου.

Έμμεσα

Στις ενώσεις αυτές παρατηρείται ότι :

- Φαινολικά υδροξύλια, αυξάνουν τη δράση.

- Αλκοολικό υδροξύλιο σε θέση β ως προς το άζωτο μειώνει τη δράση.
- Ύπαρξη μεθυλίου σε θέση α ως προς το άζωτο αυξάνει τη δράση.
- Υποκαταστάτες στο άζωτο μειώνουν ή και εξαφανίζουν τη δράση.

Διπλή Δράση

- Φαιναιθυλαμινικά παράγωγα δίχως φαινολικό υδροξύλιο,
- Αλκοολικό υδροξύλιο σε θέση β ως προς το άζωτο. Κλασικός αντιπρόσωπος είναι η D (-) εφεδρίνη.

Αγωνιστές των α και β υποδοχέων

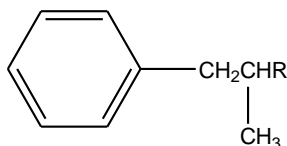
Η φύση του υποκαταστάτη του αζώτου καθορίζει την εκλεκτικότητα αν αυτό δηλαδή θα δράσει στους α ή στους β υποδοχείς εφόσον βέβαια είναι ένα παράγωγο β-φαιναιθυλαμίνης και έχει τα απαραίτητα δομικά χαρακτηριστικά για άμεση συμπαθομιμητική δράση. Όσο ο όγκος του υποκαταστάτη του N αυξάνεται, η δράση στους α υποδοχείς μειώνεται και στους β αυξάνεται. Το αντίστροφο δεν συμβαίνει, έτσι η νοραδρεναλίνη, η οποία δρα στους β υποδοχείς, δρα επίσης και στους α.

Για τους β-αγωνιστές, υπάρχουν ορισμένα δομικά στοιχεία που προσδίνουν εκλεκτικότητα για δράση είτε στους β1 είτε στους β2 υποδοχείς. Έτσι:

- Παρουσία μιας τεταρτοταγούς βουτυλομάδας στο N συμβάλλει σε β2 εκλεκτικότητα
- Μετατροπή του πυρήνα της κατεχόλης σε πυρήνα ρεσορκινόλης σε συνδυασμό με ευνοϊκή N-υποκατάσταση, προσδίνει κάποια β2 εκλεκτικότητα
- Αντικατάσταση του m-OH της κατεχόλης από ορισμένες άλλες χαρακτηριστικές ομάδες ευνοεί την β2 εκλεκτικότητα
- Εισαγωγή αιθυλικής ομάδας στο άτομο C το γειτονικό προς το N οδηγεί επίσης σε β2 εκλεκτικότητα

Αμφεταμίνες - Συμπαθομιμητικές αμίνες που δρουν κεντρικά

Ως αμφεταμίνη ορίζεται η **ρακεμική (DL) β-φαινυλοϊσοπροπυλαμίνη**, ευρύτερα όμως περιλαμβάνονται η **δεξτραμφεταμίνη** (το δεξιόστροφο ισομερές), η **μεθαμφεταμίνη** (το N-μεθυλο-παράγωγο) και ενώσεις δομικά και φαρμακολογικά συγγενείς.



R = -NH₂ Αμφεταμίνη, Δεξτραμφεταμίνη

R = -NH Μεθαμφεταμίνη

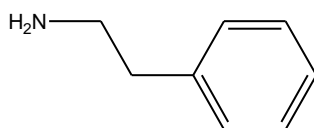
R = N(CH₃)CH₂Ph Βενζυλαμφεταμίνη

Η αμφεταμίνη και τα συγγενή της είναι συμπαθομιμητικές αμίνες που δρουν έμμεσα. Λόγω των δομικών τους χαρακτηριστικών και των φυσικοχημικών τους ιδιοτήτων, εισέρχονται στο ΚΝΣ, όπου ασκούν διεγερτική και κεντρική ανορεξιγόνο δράση.

Η παρουσία διακλάδωσης από μεθύλιο ή η συμμετοχή του αζώτου σε ετεροκυκλικό σύστημα τις καθιστά ανθεκτικότερες στη ΜΑΟ.

Δομικά στοιχεία των αμφεταμινών που σχετίζονται με τη δράση τους-Σχέσεις δομής-δράσης

Η μητρική ένωση, η β-φαινυλαιθυλαμίνη, δεν έχει σημαντική κεντρική διεγερτική δράση.



- Αύξηση του μεγέθους της πλευρικής αλυσίδας μειώνει τη δραστηριότητα.
- Αλκύλια στο άζωτο μεγαλύτερα από μεθύλιο προκαλούν μείωση της δράσης.
- Υποκατάσταση που μειώνει τη λιποφιλικότητα ελαττώνει την κεντρική διεγερτική δράση, π.χ. υδροξύλιο στη θέση 2 (εφεδρίνη) ή στον αρωματικό πυρήνα (υδροξυ-αμφεταμίνη).
- Αντικατάσταση του αρωματικού από αλειφατικό ή αλεικυκλικό σύστημα δίνει ενώσεις που παρουσιάζουν μικρή ή καθόλου κεντρική διεγερτική δράση. Μερικές όπως η κυκλοπενταναμίνη, η προπυλοεφεδρίνη διατηρούν την περιφερική τους δράση και μπορούν να χρησιμοποιηθούν σαν ρινικά αποσυμφορητικά (λόγω της αγγειοσυστολής που προκαλούν).

Οι αμφεταμίνες λόγω της ιδιότητάς τους να διώχνουν το αίσθημα της κόπωσης και να προκαλούν ευφορία οδηγούν στην κατάχρηση (κυρίως αμφεταμίνης και μεθαμφεταμίνης), προκαλώντας ανοχή, εθισμό και ψύχωση από αμφεταμίνη, κατάσταση που μοιάζει πολύ με σχιζοφρένεια.

Εξαιτίας των ανωτέρω οι θεραπευτικές τους εφαρμογές περιορίζονται στις παρακάτω:

- Συμπτωματική αντιμετώπιση ναρκοληψίας
- Στην υπερκινητικότητα παιδιών, που είναι ένα στοιχείο του **συνδρόμου της ελάχιστης εγκεφαλικής δυσλειτουργίας**, αν και σήμερα έχουν σχεδόν πλήρως αντικατασταθεί από τη μεθυλοφαινιδάτη.
- Στον έλεγχο εξωγενούς παχυσαρκίας, σε αγωγή μικρής διάρκειας.

Συμπαθολυτικά φάρμακα

Είναι οι ενώσεις που μειώνουν τη δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και κατατάσσονται σε :

Ανταγωνιστές των β Υποδοχέων-Σχέσεις δομής δράσης

Η Διχλωροϊσοπροτερενόλη ήταν ο πρώτος συνθετικός β ανταγωνιστής. Σχεδόν όλοι οι β ανταγωνιστές μοιάζουν δομικά με την αδρεναλίνη και την ισοπροτερενόλη. Μπορούν να καταταγούν από άποψη δομής σε δύο κατηγορίες,

1. στις αρυ-αιθανολαμίνες (πχ η σοταλόλη))
2. και στις αρυλοξυ-προπανολαμίνες

Και για τις δύο κατηγορίες ενώσεων έχουν διαμορφωθεί οι παρακάτω σχέσεις μεταξύ δομής- δράσης:

- Γενικά η δράση μειώνεται ανάλογα με το μέγεθος του αλκυλίου, όταν ο υποκαταστάτης στο μεθυλενικό άτομο άνθρακα είναι αλκύλιο.
- Η δράση εξαφανίζεται όταν γίνεται αντικατάσταση του δευτεροταγούς αλκοολικού υδροξυλίου από ομάδα που δεν υδρολύεται ή δεν μεταβολίζεται εύκολα προς -OH.
- Η δράση εξαφανίζεται όταν γίνεται αντικατάσταση του αιθερικού οξυγόνου στη ομάδα των αρυλοξυ-προπανολαμινών από S ή CH₂ ή NCH₃.
- Για καλύτερη δράση η αμινο-ομάδα πρέπει να είναι δευτεροταγής, με υποκαταστάτη ισοπροπύλιο ή τεταρτοταγές βουτύλιο.
- Και στις δύο ομάδες δομικές τροποποιήσεις κυρίως στον αρωματικό πυρήνα οδηγούν σε βελτίωση της β ανταγωνιστικής δράσης.
- Οι στερεοχημικές απαιτήσεις για συγγένεια με τους β υποδοχείς είναι αρκετά αυστηρές. β-Ανταγωνιστική δράση έχουν κυρίως τα D(-) ισομερή και στις δύο σειρές ενώσεων. Μεταξύ των α-αλκυλο-φαιναιθανολαμινών, τα ερυθρο (RS) ισομερή είναι τα δραστικότερα.

Κυριότερες θεραπευτικές χρήσεις των β-ανταγωνιστών είναι οι παρακάτω:

- 1) Στηθάγχη και έμφραγμα μυοκαρδίου.
- 2) Καρδιακές αρρυθμίες.
- 3) Υπέρταση.
- 4) Αποφρακτική μυοκαρδιοπάθεια.

Το γεγονός ότι οι β ανταγωνιστές είναι καλά αντιυπερτασικά θεωρείται ότι οφείλεται κυρίως:

- Στην αναστολή της απελευθέρωσης ρενίνης.
- Στη μείωση της απόδοσης της καρδιάς.

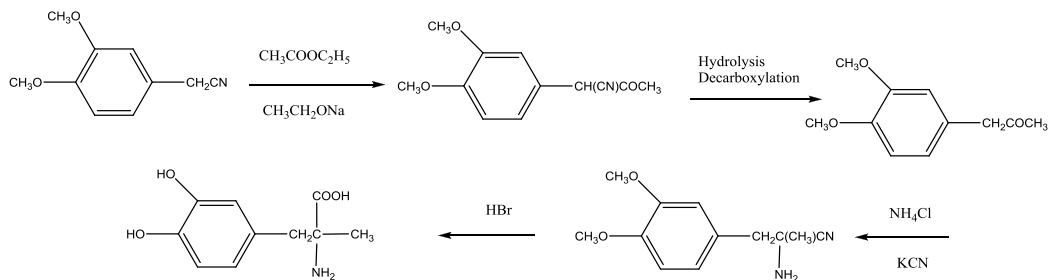
Συχνά για τις ενώσεις αυτές απαιτείται καρδιοεκλεκτικότητα, να αποκλείουν δηλαδή τους β₁ υποδοχείς της καρδιάς χωρίς να επηρεάζουν τους β₂ υποδοχείς των βρόγχων. Στην πραγματικότητα αυτό οφείλεται στη λιποφιλικότητα των ενώσεων που οδηγεί σε ανισότιμη κατανομή τους στους διάφορους ιστούς. Οι **καρδιοεκλεκτικοί β** ανταγωνιστές είναι οι

περισσότερο υδρόφιλες ενώσεις. Σε περιπτώσεις βρογχικού άσθματος αντενδείκνυνται β ανταγωνιστές.

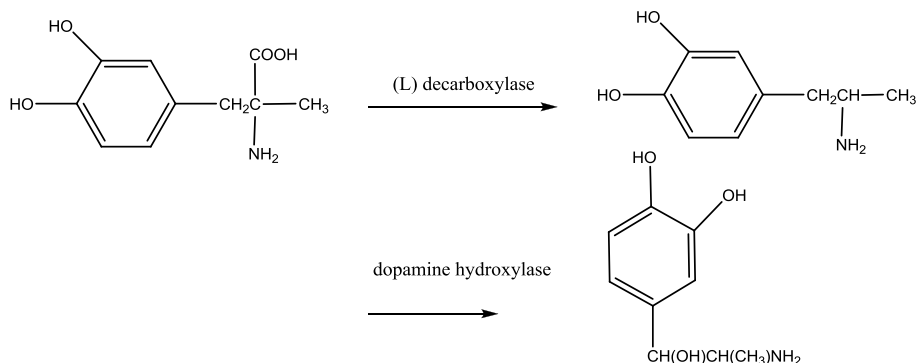
Η σταθεροποίηση των μεμβρανών που προκαλούν αρκετοί β ανταγωνιστές, μπορεί να συνεισφέρει στην αντιαρρυθμική δράση των ανταγωνιστών. Η ιδιότητα της σταθεροποίησης των μεμβρανών είναι ανάλογη της λιποφιλικότητας της ένωσης, έτσι ενώσεις που κατέχουν την ιδιότητα αυτή είναι αρκετά λιπόφιλες, μπορούν να διέλθουν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και να προκαλέσουν κεντρικά κατασταλτικά φαινόμενα.

1) **α-Μεθυλο-DOPA** (-)-3-(3,4-διυδροξυφαινυλο)-2-μεθυλο -αλανίνη

Σύνθεση:



Δράση-Χρήση Η δράση της οφείλεται στη μετατροπή της σε **α-μεθυλο-ντοπαμίνη**, και τελικά σε **α-μεθυλο-νοραδρεναλίνη** στους αδρενεργικούς νευρώνες στο ΚΝΣ, όπου και συγκεντρώνεται στα αποθηκευτικά κυστίδια. Από τα αποθηκευτικά κυστίδια (όπως φαίνεται στο σχήμα) απελευθερώνεται η **α-μεθυλο-νοραδρεναλίνη** που δρα σαν ψευδής νευρομεταβιβαστής στους κεντρικούς αδρενεργικούς νευρώνες.



Χρησιμοποιείται κυρίως σαν αντιυπερτασικό φάρμακο και στην αγωγή φαιοχρωμοκυτώματος και καρκινοειδούς όγκου αναστέλλοντας την L- αποκαρβοξυλάση των αμινοξέων DOPA και 5-υδροξυτρυπτοφάνης, της οποίας αποτελεί υπόστρωμα. Εμποδίζει τη σύνθεση νοραδρεναλίνης, αδρεναλίνης και σεροτονίνης). Μπορεί να χρησιμοποιηθεί και το υδροχλωρικό άλας του αιθυλεστέρα της α-μεθυλο DOPA

Παρενέργειες Υπνηλία -που παρέρχεται μετά από λίγες μέρες- και φαινόμενα που ακολουθούν το συμπαθητικό νευρωνικό αποκλεισμό.

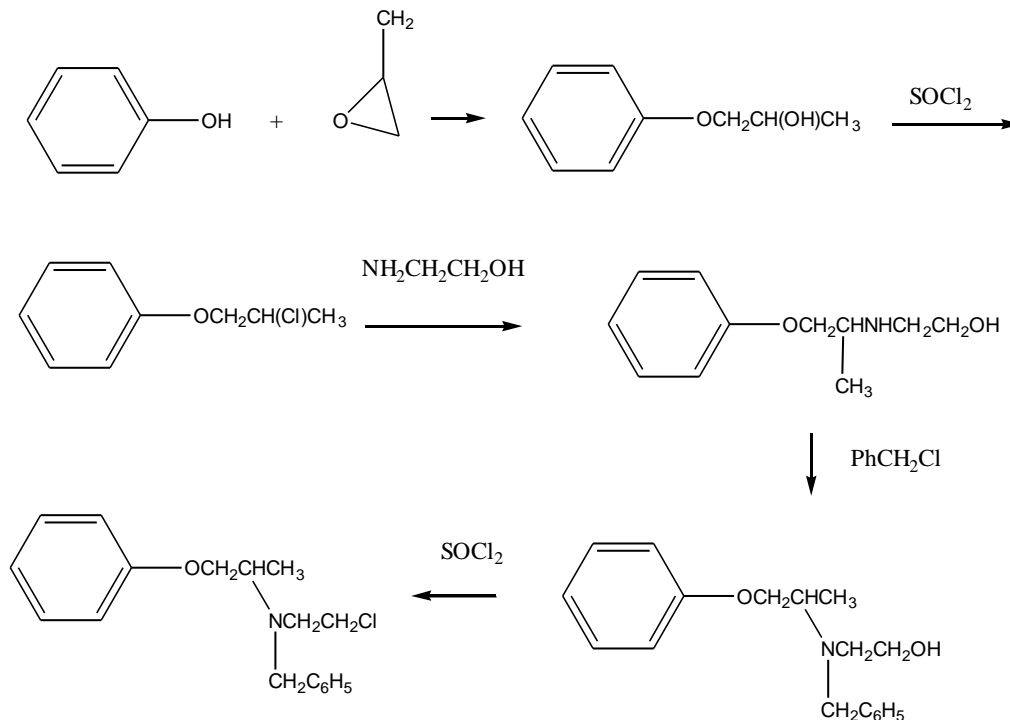
Αντενδείξεις σε άτομα με ηπατικές παθήσεις και ευαισθησία στο φάρμακο αυτό.

Χορήγηση Απορροφάται από το στόμα και απεκκρίνεται κυρίως όπως έχει ή συζευγμένη μεθειικό οξύ στο φαινολικό OH

2) Υδροχλωρική Φαινοξυβενζαμίνη

(Υδροχλωρική)N-(2-χλωροαιθυλο)-N-(1-μεθυλο-2-φαινοξυαιθυλο)βενζυλαμίνη

Σύνθεση Η ένωση συντίθεται από πρώτες ύλες φαινόλη και προπυλενοξείδιο



Δράση-Χρήση Η φαινοξυβενζαμίνη ενώνεται μη αντιστρεπτά με τους αδρενεργικούς υποδοχείς των λείων μυών, μέσω αλκυλίωσης. Ο προκαλούμενος αποκλεισμός είναι πλήρης και διαρκεί ακόμη και μερικές μέρες. Αν και η φαινοξυβενζαμίνη μπορεί να αποκλείσει τους υποδοχείς ακετυλοχολίνης, σεροτονίνης και ισταμίνης, η βασική φαρμακολογική της δράση, (αγγειοδιαστολή) οφείλεται στον α -αδρενεργικό αποκλεισμό. Εκτός της αγγειοδιαστολής παρατηρείται αντανάκλαστική ταχυκαρδία, αυξημένη καρδιακή απόδοση και ορθοστατική υπόταση.

Χορηγούμενη από το στόμα είναι το φάρμακο εκλογής στην προεγχειρητική αγωγή ασθενών με φαιοχρωμοκύττωμα .

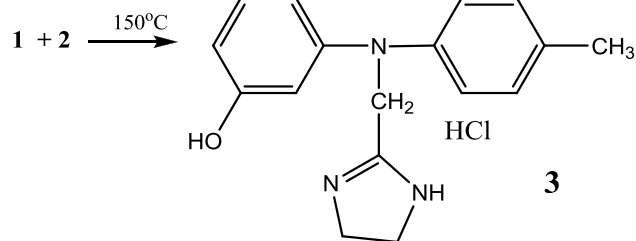
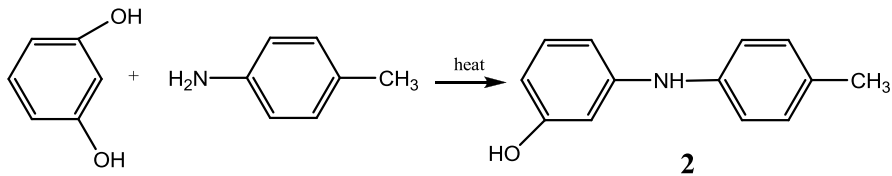
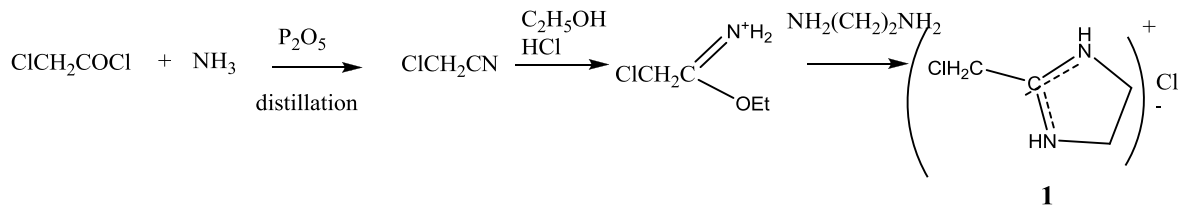
Αντενδείξεις Αντενδείκνυται σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, εγκεφαλική ή στεφανιαία αρτηριοσκλήρωση και νεφρική ανεπάρκεια.

Χορήγηση Είναι δραστική χορηγούμενη από το στόμα (καψάκια μαζί με γάλα, για να μειωθεί ο γαστρικός ερεθισμός) και παρεντερικά (ενδοφλέβια).

3) Υδροχλωρική ή Μεθυλοσουλφονική Φαιντολαμίνη

(Υδροχλωρική ή Μεθυλοσουλφονική) m-[N-(2-μιδαζολιν-2-υλομεθυλο)-p-τολουϊδινό]φαινόλη.

Σύνθεση Συντίθενται τα ενδιάμεσα **1** και **2** τα οποία αντιδρούν στη συνέχεια για να δώσουν την φαιντολαμίνη **3**.



Δράση-Χρήσεις Η φαιτολαμίνη αποκλείει αντιστρεπτά τους α-αδρενεργικούς υποδοχείς. Έχει χρησιμοποιηθεί στο παρελθόν για διάγνωση φαιοχρωμοκυτώματος. Στους πάσχοντες από φαιοχρωμοκύττωμα η προκαλούμενη πτώση της αρτηριακής πίεσης είναι μεγαλύτερη απ' όσο στους υγιείς. Χρησιμοποιείται επίσης στην αντιμετώπιση του συνδρόμου του Raynaud και μερικές φορές στην αγωγή υπερτασικών κρίσεων.

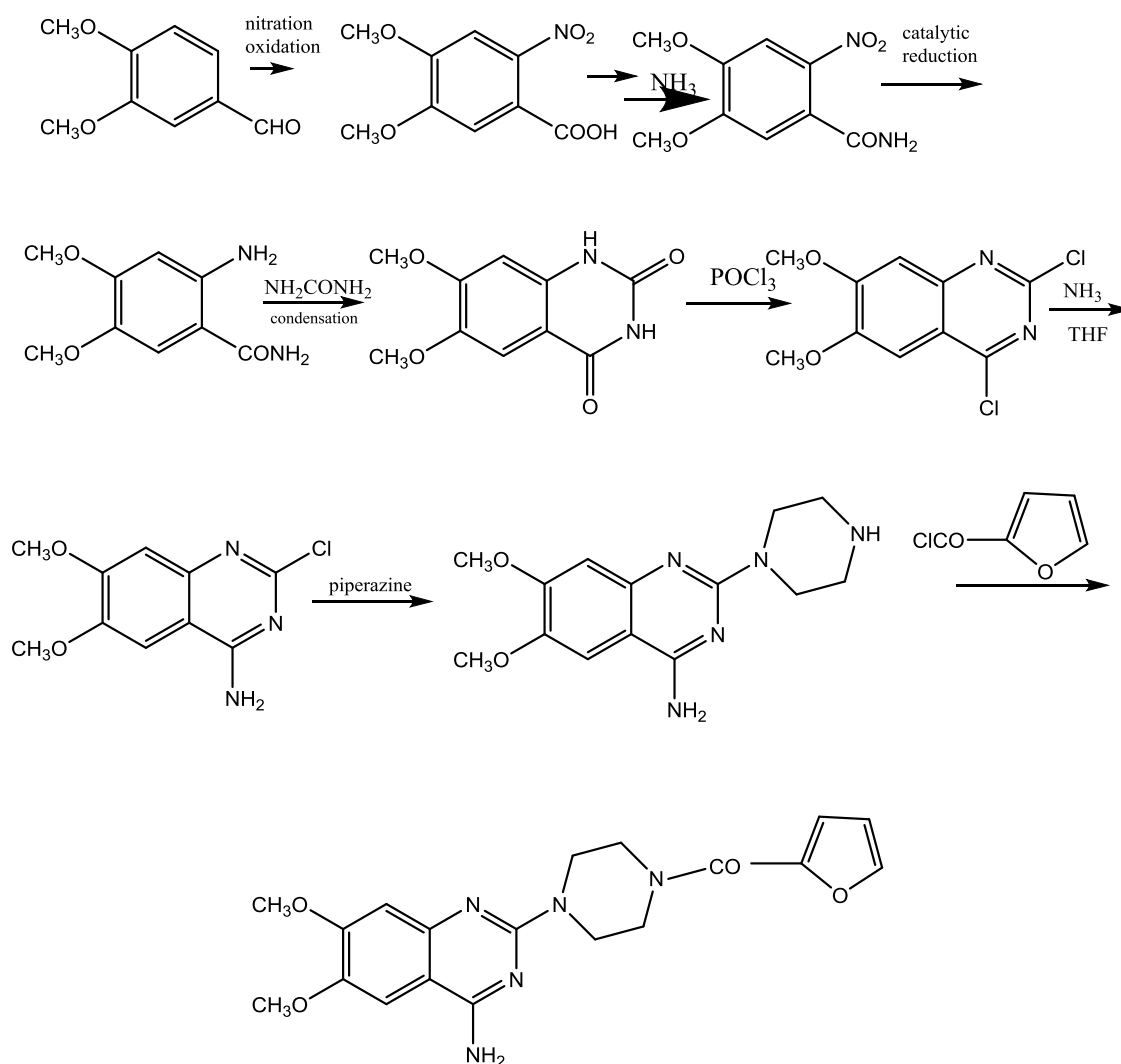
Ανεπιθύμητες ενέργειες είναι οι αναμενόμενες από τον α-αδρενεργικό αποκλεισμό. **Αντενδείξεις** Αντενδείκνυται σε άτομα με ανεπάρκεια στεφανιαίων και έμφραγμα μυοκαρδίου.

Χορήγηση Σαν δισκία από το στόμα και παρεντερικά σε ισότονο διάλυμα.

4) Υδροχλωρική Πραζοσίνη

(Υδροχλωρική)1-(4-Αμινο-6,7-διμεθοξυ-2-κιναζολινυλο)-4-(2-ουροϋλο)πιπεραζίνη.

Σύνθεση:



Διαφορές Η πραζοσίνη δεν ανήκει στις χημικές κατηγορίες α-ανταγωνιστών που αναφέρθηκαν, θεωρείται παράγωγο κιναζολίνης. Ως προς τη δράση διαφέρει από τους άλλους α-ανταγωνιστές, γιατί αποκλείει εκλεκτικά τους **α1** (μετασυναπτικούς) υποδοχείς, χωρίς να επηρεάζει τους **α2** (προσυναπτικούς) υποδοχείς με αποτέλεσμα η προκαλούμενη αγγειοδιαστολή και πτώση της πίεσης να μη συνοδεύονται από καρδιακές αρρυθμίες.

Δράση-Χρήση Η πραζοσίνη μόνη της χρησιμοποιείται στην αγωγή ήπιας υπέρτασης με αποτελεσματικότητα στο 40-75% των ασθενών, σε συνδυασμό με άλλα αντιυπερτασικά κατά της οξείας υπέρτασης με αποτελεσματικότητα στο 80% περίπου των ασθενών.

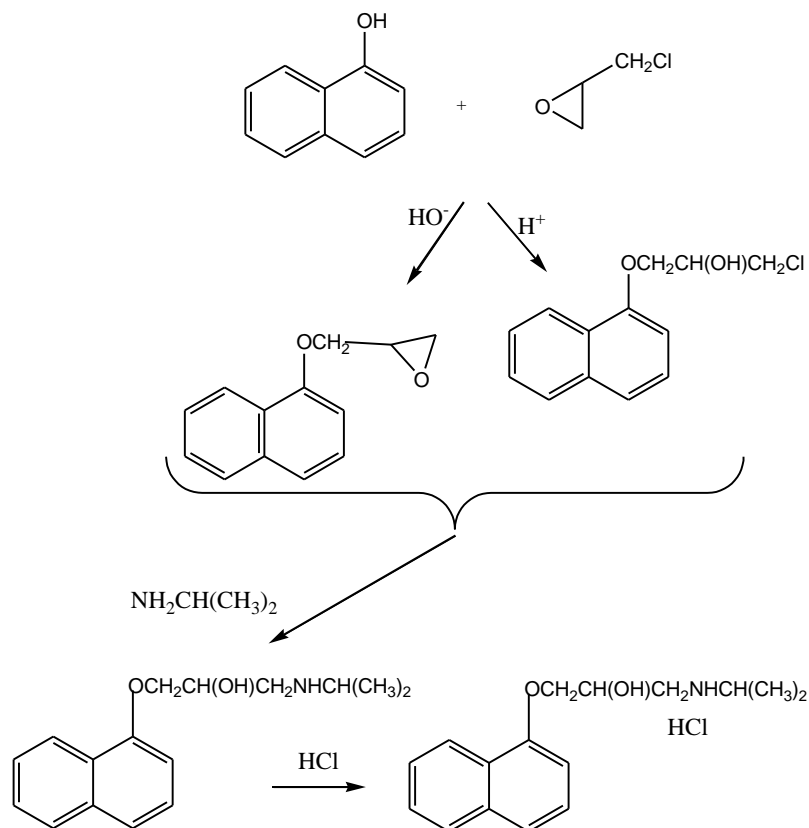
Ανεπιθύμητες ενέργειες Παρατηρείται ορθοστατική υπόταση (κυρίως στην αρχή της θεραπείας, αργότερα παρέρχεται, η “επίδραση της πρώτης δόσης”) και σπανιότερα έκτακτες συστολές και ξηροστομία.

Χορήγηση Από το στόμα με μορφή δισκίων. Η πραζοσίνη απορροφάται εύκολα από τον γαστρεντερικό σωλήνα. Η δράση της διαρκεί περίπου 10 ώρες. Μεταβολίζεται στο ήπαρ δίνοντας το 0-απομεθυλωμένο προϊόν, που αποβάλλεται όπως έχει ή μετά από σύζευξη με γλυκουρονικό οξύ.

5). Υδροχλωρική Προπρανολόλη

(Υδροχλωρική) 1-(Ισοπροπυλαμινο)-3-(1-ναφθυλοξυ)-2-προπανόλη.

Σύνθεση



Δράση-Χρήση Η προπρανολόλη είναι αντιστρεπτός, μη εκλεκτικός β -αδρενεργικός

ανταγωνιστής. Λόγω αποκλεισμού των β υποδοχέων της καρδιάς, μειώνει το ρυθμό τη συσταλτικότητα της και την καρδιακή απόδοση. Εφόσον δεν εμφανίζει εκλεκτικότητα για τους β_1 ή β_2 υποδοχείς, αποκλείει και τους β_2 υποδοχείς του αναπνευστικού. Σε μεγάλες δόσεις σταθεροποιεί τις μεμβράνες. Την ιδιότητα αυτή έχουν και τα δύο εναντιομερή. Το αριστερόστροφο ισομερές έχει β ανταγωνιστική ικανότητα.

Μεταβολίζεται σημαντικά πριν μπει στην κυκλοφορία μόλις φθάσει στο ήπαρ μέσω της πυλαίας φλέβας.

Χρησιμοποιείται μαζί με α ανταγωνιστές σε φαιοχρωμοκύττωμα για την καταστολή ταχυαρρυθμιών. Ανταγωνίζεται την ντοπαμίνη και σεροτονίνη γιαυτό εφαρμόζεται δοκιμαστικά στην αγωγή άγχους και σχιζοφρένειας.

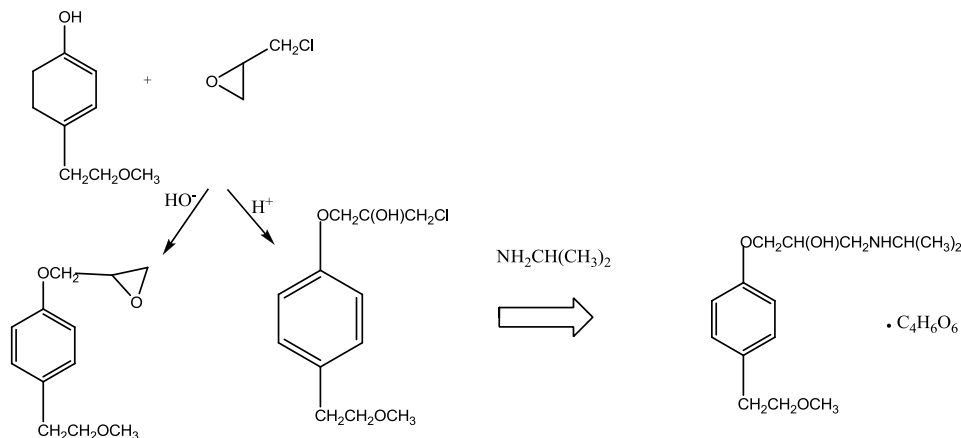
Ανεπιθύμητες ενέργειες Εκδηλώνει **ορθοστατική υπόταση** (κυρίως σε ηλικιωμένους ασθενείς), μερικές φορές **υπογλυκαιμία**, λόγω β -αδρενεργικού αποκλεισμού, ζάλη, έμετος και μερικές φορές διανοητική καταστολή.

Αντενδείξεις Αντενδείκνυται σε άτομα με βρογχικό άσθμα.

Χορήγηση Χορηγείται από το στόμα (δισκία) και φθάνει στην κυκλοφορία το 30-60% της χορηγούμενης δόσης, επειδή υφίσταται την **επίδραση της πρώτης διάβασης**. Σε περιπτώσεις αρρυθμιών χορηγείται ενδοφλέβια.

6) Τρυγική Μετοπρολόλη, Τρυγική (dl)-(ισοπροπυλαμινο)-3[ρ-(β-μεθοξυαιθυλο)φαινοξυ]-2-προπανόλη

Σύνθεση Σύμφωνα με την διαδικασία που αναφέρθηκε στη προπροanolόλη, ξεκινώντας από ρ-μεθοξυ-αιθυλο-φαινόλη.



Δράση-Χρήση Η μετοπρολόλη είναι εκλεκτικός **β₁**- ανταγωνιστής σε χαμηλές δόσεις. Η καρδιοεκλεκτικότητά της σχεδόν χάνεται σε θεραπευτικές δόσεις. Χρησιμοποιείται στην αγωγή της υπέρτασης.

Ανεπιθύμητες ενέργειες εκδηλώνονται σπάνια και περιλαμβάνουν ορθοστατική υπόταση, πονοκέφαλο, ζάλη.

Αντενδείξεις Αντενδείκνυται σε άτομα με βρογχικό άσθμα.

Χορήγηση Χορηγούμενη από το στόμα (δισκία) απορροφάται το 40-50% της δόσης.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Greenblatt et al. (1999) FEBS Letters **463**, p321

Dvir et al. (2003) JACS **125**, p363

Bar-On et al. (2002) Biochemistry **41**, p3555.

Kryeger et al.,(1997) Structure 7,297

Raves et al. (1997) Nature Structural Biology 4, p57.

Εθνικό συνταγολόγιο 2000

Beckett A.H. & Stenlake J.B : "Practical Pharmaceutical Chemistry part I, II) The Athlone Press 1975

"Principles of Medicinal Chemistry" W.O. Foye, ed. Lea & Febiger, 1995

"Remington's Pharmaceutical Sciences", Osol A. ed. Mack Publishing Co., 1980

« Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics » Goodman a., Hardman J., Limbird L., eds MacMillan Publishing Co 2001

"Strategies for Organic Drug Synthesis and Design" Lednicer, D., ed. Wiley J. & Sons 2000

"Essentials of Pharmacology" Theocharidis T. Little, Brown & Company 2nd edition, 1999

Drug Actions, Basic Principles and Therapeutic Aspects, Mutschler/Devendorf
Archiv.Pharm 317, 183-185, 1984

[Arch Pharm](#) 325, 483-90, 1992.

Arch Pharm 328, 689-698, 1995

Intensive Care Med. 18, 449-454, 1992

[Janine Cossy](#), [Damien Belotti](#) **BMCL**, **11**, **2001**, 1989-1992

