

## 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.

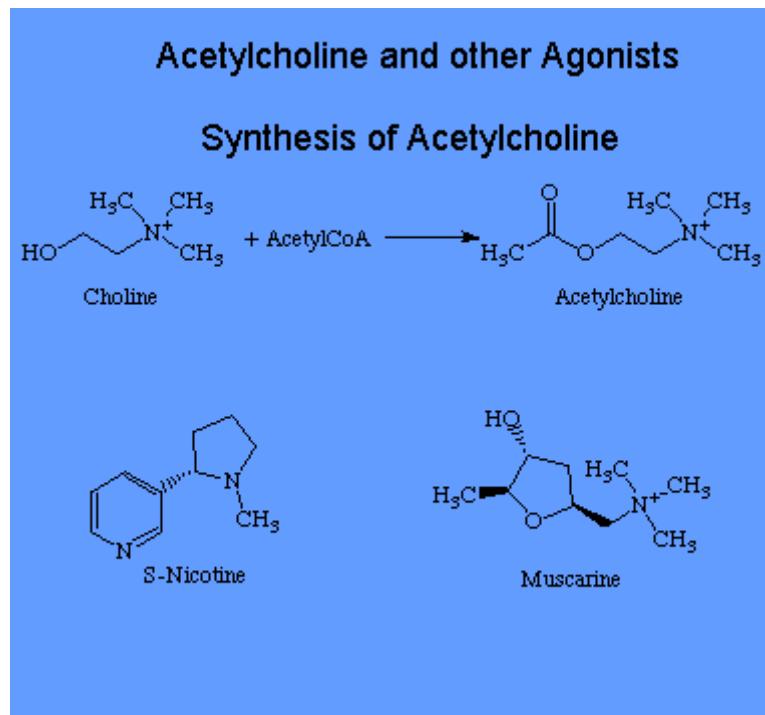
Το ΑΝΣ υποδιαιρείται στο συμπαθητικό και στο παρασυμπαθητικό και ρυθμίζει τη δραστηριότητα λείων μυών και αδένων, που λειτουργούν, κατά κανόνα, χωρίς τη συμμετοχή της συνείδησης (π.χ. αναπνοή, θερμορρύθμιση, μεταβολικές διαδικασίες). Συμπαθητικό και παρασυμπαθητικό νευρικό σύστημα έχουν αντίθετα αποτελέσματα 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 προαγγλιακές, συμπαθητικές και παρασυμπαθητικές νευρικές απολήξεις, β) στις μετααγγλιακές παρασυμπαθητικές νευρικές ίνες, και γ) σε μερικές μετααγγλιακές 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.



### 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. Καρβαμιδικά 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**).

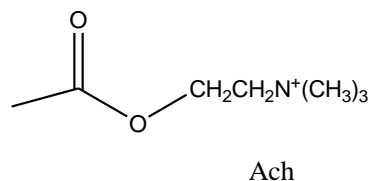
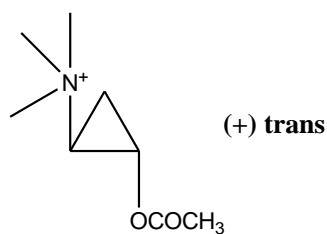
Παθολογικά προβλήματα λόγω αυξημένης ή μειωμένης λειτουργίας χολινεργικών νεύρων μπορούν να αντιμετωπιστούν με τα παρακάτω είδη φαρμάκων:

- 1) Αγωνιστές της Ach που την υποκαθιστούν στους υποδοχείς της (**Χολινεργικά**). Τα χολινεργικά φάρμακα ανάλογα με τον τρόπο 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).

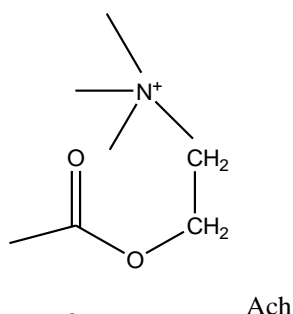
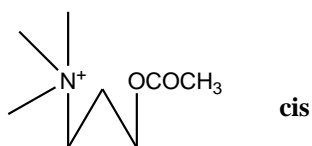
Από τα παραπάνω φαίνεται ότι για να προκληθεί η φυσιολογική απόκριση της ακετυλοχολίνης στον οργανισμό πρέπει να αλληλεπιδράσει με τον κατάλληλο υποδοχέα. Ένωση η οποία αλληλεπιδρά με τον υποδοχέα της έχει συγγένεια με αυτόν. Όταν κατά την αλληλεπίδραση αυτή λαμβάνεται και απόκριση, τότε η ένωση έχει 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 δραστηριότητα, Οι ανταγωνιστές έχουν συγγένεια αλλά μικρή ή καθόλου εσωτερική δραστηριότητα.

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.



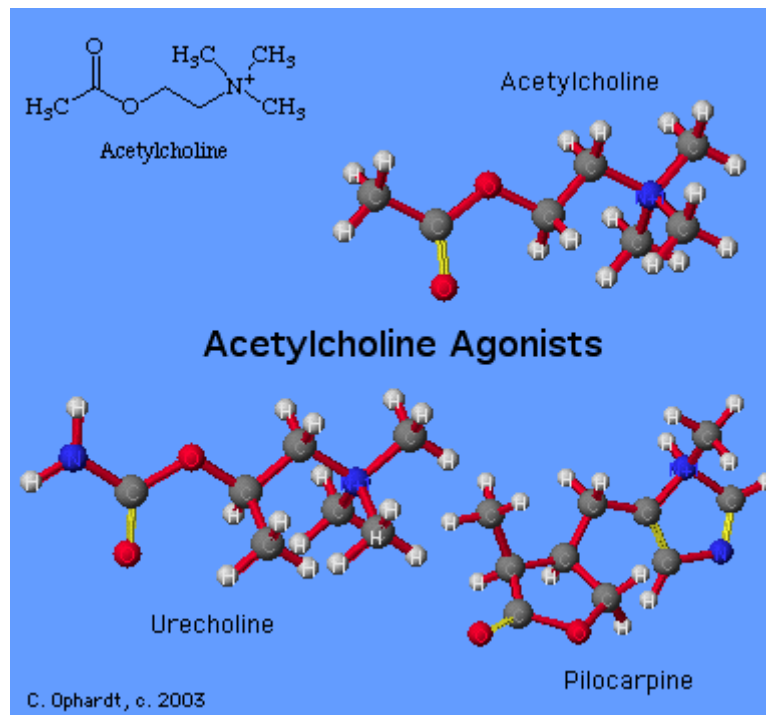
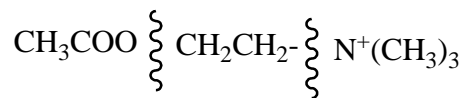
Η Ach συνδέεται με το μουσκαρινικό υποδοχέα με την εκτεταμένη διαμόρφωσή της και με το νικοτινικό υποδοχέα με την πιο κλειστή διαμόρφωσή της



### 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 :



- 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

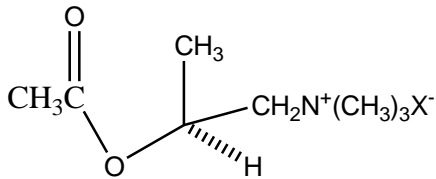
Τα ανάλογα της ακετυλοχολίνης που προκύπτουν από την αντικατάσταση του ατόμου του αζώτου από θείο, φωσφόρο, σελήνιο ή αρσενικό, διατηρούν κάποια χολινεργική δράση αλλά είναι λιγότερο δραστικά και δεν χρησιμοποιούνται.

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 Η 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 δραστικότητα 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.

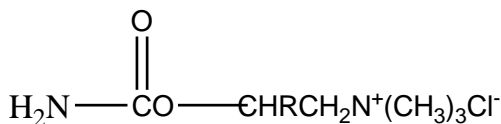


Τα παράγωγα που προκύπτουν από την αντικατάσταση των ατόμων H της αιθυλενικής γέφυρας από αλκύλια είναι πολύ λιγότερο δραστικά, εκτός αν εισαχθεί ένα μόνο μεθύλιο σε θέση α ή β ως προς το τεταρτοταγές άζωτο. Ύπαρξη μεθυλίου σε θέση β ως προς το τεταρτοταγές N αυξάνει τη **μουσκαρινική δράση**, ενώ σε 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 μεγαλύτερο μοριακού βάρους οξέα ή με αρωματικά οξέα συμπεριφέρονται σαν χολινεργικοί ανταγωνιστές και όχι σαν αγωνιστές.



Καρβαχόλη R=H

Βητανεχόλη R =CH<sub>3</sub>

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

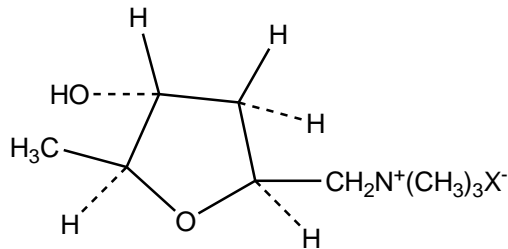
Με αφορμή τα παραπάνω, θα αναμενόταν ότι ενώσεις χωρίς την εστερική ομάδα θα μπορούσαν να είναι καλά χολινεργικά, με μεγαλύτερη διάρκεια δράσης (εφόσον δεν θα υδρολύονται εύκολα). Έτσι δοκιμάστηκαν αιθέρες της χολίνης και αλκυλαμινοκετόνες. Τέτοιες ενώσεις εμφανίζουν σημαντικά μικρότερη δραστικότητα 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 δραστηριότητα.

### Κυκλικά ανάλογα της ακετυλοχολίνης

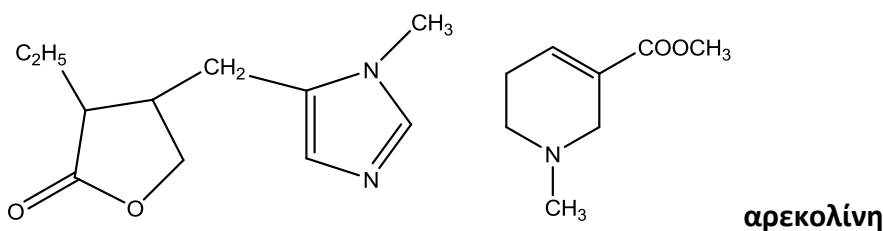
Είναι γνωστή η χολινεργική δράση της μουσκαρίνης (φυσικό αλκαλοειδές από το μανιτάρι *amanita muscaria*) που λόγω της κυκλικής της δομής, εμφανίζει δύο ισομερή, το *cis* και το *trans*.



#### *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 Η) παρουσιάζει μικρότερη δραστηριότητα.

Τα φυσικά προϊόντα πιλοκαρπίνη (αλκαλοειδές από το *Pilocarpus jaborandi*, Rutaceae) και αρεκολίνη (*Areca 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 χλωριούχος, Acetylcholine Chloride, MIOCHOL

Η ακετυλοχολίνη εγχεόμενη 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.

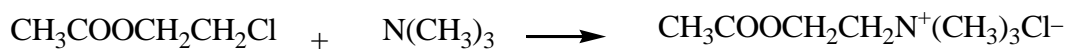
**Χορήγηση** Σαν οφθαλμικό διάλυμα τοπικά συνήθως με 5% μαννιτόλη.

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

**Αντενδείξεις:** Σε αντένδειξη πρόκλησης μύσης.

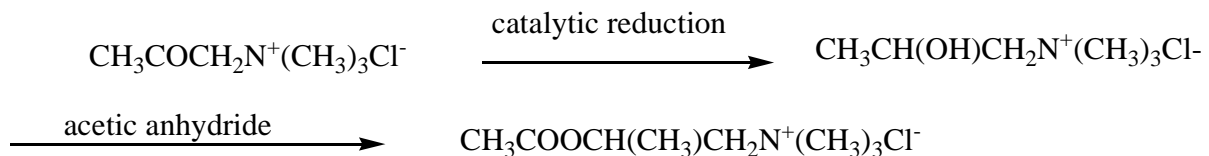
**Ανεπιθύμητες ενέργειες:** Σπάνιες, εξαιτίας της ταχείας τοπικής της αδρανοποίησης. Σπάνιες, αλλά σοβαρές συστηματικές ανεπιθύμητες ενέργειες η βραδυκαρδία, ανακοπή, υπόταση, ερύθημα, δύσπνοια, εφίδρωση.

**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 σκόνες λευκές, κρυσταλλικές (η χλωριούχος Ακετυλοχολίνη είναι υγροσκοπική), πολύ διαλυτές στο νερό, διαλυτές στην αιθανόλη, δυσδιάλυτες ως αδιάλυτες σε άλλους οργανικούς διαλύτες.

### **Ποσοτικός Προσδιορισμός**

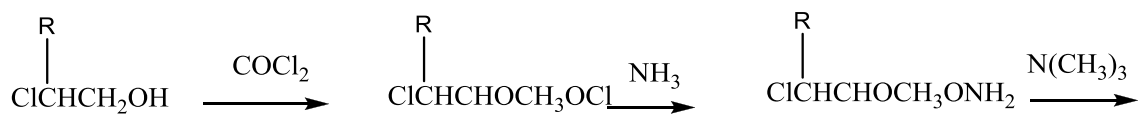
- α) Με προσδιορισμό χλωριούχων αργυρομετρικά (μέθοδοι Vohlard & Mohr),
- β) με άνυδρη ογκομέτρηση με 0,1 N HClO<sub>4</sub> μετά από προσθήκη οξικού υδραργύρου.

## **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 = CH<sub>3</sub>, 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 HClO<sub>4</sub> 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

#### 4). Πιλοκαρπίνη νιτρική

(Μονονιτρική) 3 -αιθυλοδιυδρο-4-[(1 -μεθυλο- 1 H -ιμιδαζολ-5-υλ)μεθυλο-2(3H )] -φουρανόνη.

**Προέλευση**

Το αλκαλοειδές λαμβάνεται από τα αποξηραμένα φύλλα ειδών *Pilocarpus* με εκχύλιση με όξινη αιθανόλη, κατεργασία του εκχυλίσματος και μετατροπή της πιλοκαρπίνης σε νιτρικό άλας.

**Ιδιότητες :** Το νιτρικό άλας είναι λευκοί κρύσταλλοι, διαλυτοί σε νερό και αιθανόλη, αδιάλυτοι σε χλωροφόρμιο και αιθέρα. Το υδροχλωρικό άλας δεν χρησιμοποιείται γιατί είναι υγροσκοπικό. Αντί αυτού χρησιμοποιείται το νιτρικό.

**Ποσοτικός Προσδιορισμός :**

- Με άνυδρη ογκομέτρηση με 0, 1 N HClO<sub>4</sub> μετά από προσθήκη οξικού υδραργύρου. Το τέλος προσδιορίζεται ποτενσιομετρικά.

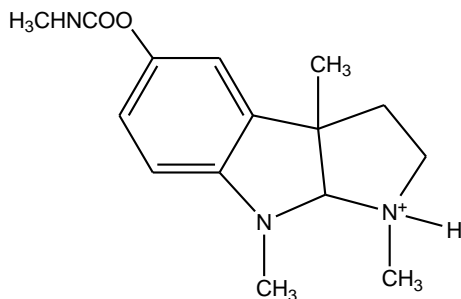
**Δράση-Χρήση :** Η πιλοκαρπίνη μιμείται τη δράση της μουσκαρίνης και διαπερνά μεμβράνες ευκολότερα από τα παράγωγα τεταρτοταγούς αμμωνίου λόγω της παρουσίας του αζώτου της τριτοταγούς αμίνης. Έτσι χρησιμοποιείται για τοπική χορήγηση στην οφθαλμολογία σε περιπτώσεις γλαυκώματος, όπου είναι καλά ανεκτή. Επειδή προκαλεί μύση, οδηγεί σε μείωση της πίεσης του ενδοφθάλμιου υγρού. Διασυστηματικά δεν είναι αρκετά εκλεκτική για να χρησιμοποιηθεί για δράση στο γαστρεντερικό, ουροποιητικό ή καρδιαγγειακό σύστημα. Έχει χρησιμοποιηθεί κατά τη θεραπεία του παρκινσονισμού για να ελαττώσει τις ανεπιθύμητες ενέργειες των αντιμουσκαρινικών φαρμάκων.

**Αντενδείξεις** Η χρήση της αντενδείκνυται σε άτομα με άσθμα επειδή μπορεί να διεγείρει τους μύς των βρόγχων.

**Χορήγηση :** Τοπικά σαν οφθαλμικό 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 HClO<sub>4</sub> 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.

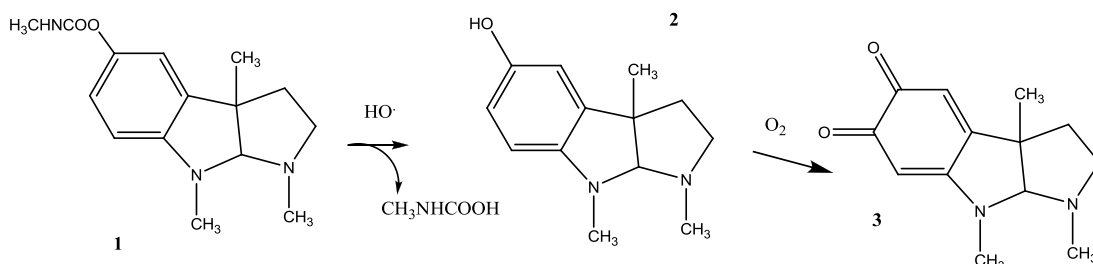
Συνιστάται η αποφυγή έκθεσης υδατικών της διαλυμάτων σε φως και αέρα διότι έτσι η φυσοστιγμίνη υδρολύεται σε μεθυλοκαρβαμιδικό οξύ ( $\text{CH}_3\text{NHCOOH}$ ) και εσερολίνη (η οποία δεν αναστέλλει την AChE), που στη συνέχεια οξειδώνεται σε ρουμπρεσερίνη, που έχει κόκκινο χρώμα (rubrum erythros).

**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.

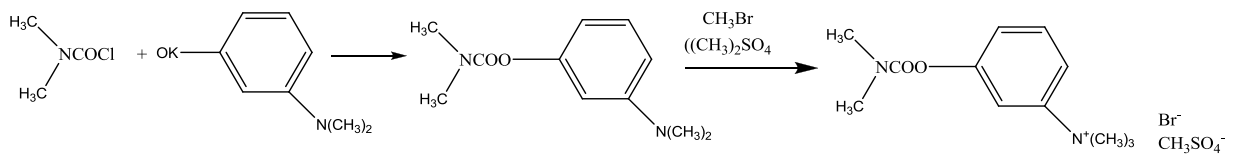


1 = φυσοστιγμίνη, 2 = εσερολίνη, 3 = ρουμπρεσερίνη

## 2). Νεοστιγμίνη βρωμιούχος ή μεθυλοθειική

### Σύνθεση

Από διμεθυλοκαρβαμυλοχλωρίδιο 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. Σκόνες λευκές κρυσταλλικές άοσμες με πικρή γεύση.

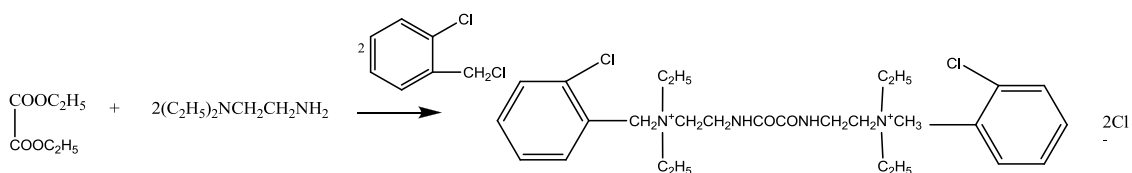
**Ποσοτικός Προσδιορισμός :**

- *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 μεθυλοθεική χορηγείται με την μορφή διαλυμάτων παρεντερικά.

**Χορήγηση :** Το Βρωμιούχο άλας σε δισκία από το στόμα ενώ το Μεθυλοθεικό 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 βαρείας μυασθένειας.

### **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**

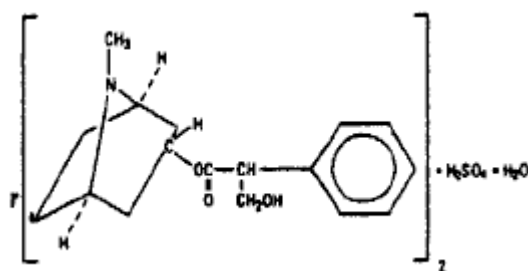
Ιστορικά στην κατηγορία αυτή περιλαμβάνονται διάφορα γαληνικά σκευάσματα και ιδιαίτερα τα αλκαλοειδή ατροπίνη, ( $\pm$ ) υοσκυαμίνη, (-) υοσκυαμίνη και (-) σκοπολαμίνη από δρόγες της οικογένειας Solanaceae. Τα αλκαλοειδή αυτά είναι εστέρες της δικυκλικής αμινο-ολκοόλης τροπίνης με το τροπικό οξύ. Η σκοπολαμίνη είναι εστέρας της σκοπίνης. Οι ενώσεις αυτές ανταγωνίζονται την Ach στις παρασυμπαθητικές μεταγαγγλιακές 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-υοσκυαμίνη)**

( $\pm$ )- $\alpha$ -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-υοσκυαμίνης 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 διολύματος θειικού οξέος σε διάλυμα της ατροπίνης σε ακετόνη (αναλογία 2/1).

**Ιδιότητες** Λευκοί βελονοειδείς κρύσταλλοι ή λευκή κρυσταλλική σκόνη, διαλύεται σε χλωροφόρμιο, αιθανόλη. Είναι δυσδιάλυτη στο νερό. Το θειικό άλας είναι λευκή, κρυσταλλική σκόνη, εξανθεί σε ξηρό αέρα, διαλυτή σε νερό, αιθανόλη, γλυκερίνη.

**Ποσοτικός Προσδιορισμός :**

- με άνυδρη ογκομέτρηση με 0,1 N HClO<sub>4</sub> μετά από προσθήκη οξικού υδραργύρου.

**Δράση-Χρήση**

- Βρίσκει χρήση στην οφθαλμολογία επειδή επιφέρει χάλαση του σφιγκτήρα 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.

**2) Υοσκυαμίνη (υδροβρωμική ή θειική)**

Είναι το αριστερόστροφο ισομερές. Η ατροπίνη αποτελεί το ρακεμικό μίγμα. Επειδή το δεξιόστροφο ισομερές είναι σχεδόν αδρανές, η υοσκυαμίνη παρουσιάζει περίπου διπλάσια

δραστικότητα της ατροπίνης. Έχει παρόμοιες ιδιότητες με την ατροπίνη, προς την οποία μετατρέπεται εύκολα σε κατάσταση διαλύματος.

#### Ποσοτικός Προσδιορισμός :

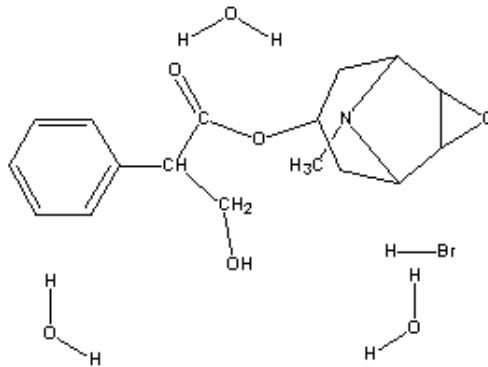
- με άνυδρη ογκομέτρηση με 0,1 N HClO<sub>4</sub> μετά από προσθήκη οξικού υδραργύρου

Δράση-Χρήση Κυρίως σε καταστάσεις σπασμού της ουροδόχου κύστης.

### 3) Σκοπολαμίνη (υδροβρωμική) (HBr)

#### Παραλαβή

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.



Ιδιότητες Η σκοπολαμίνη είναι παχύρευστο υγρό, δυσδιάλυτο στο νερό, διαλυτό σε αιθανόλη, χλωροφόρμιο, αιθέρα. Το υδροβρωμικό άλας είναι από τα πιο σταθερά άλατά της. Εμφανίζεται σαν λευκή, κρυσταλλική σκόνη, διαλυτή σε νερό και αιθανόλη.

Δράση- Χρήση Η σκοπολαμίνη διαφέρει από τα άλλα αντιμουσκαρινικά, γιατί σε θεραπευτικές δόσεις έχει ηρεμιστική και κατασταλτική δράση στο ΚΝΣ. Περιφερικά διαφέρει από την ατροπίνη γιατί έχει ισχυρότερη δράση στο μάτι, στους ιδρωτοποιούς και σιελογόνους αδένες και στις εκκρίσεις των βρόγχων, και ασθενέστερη στην καρδιά, στον γαστρεντερικό σωλήνα και στους μυς των βρόγχων.

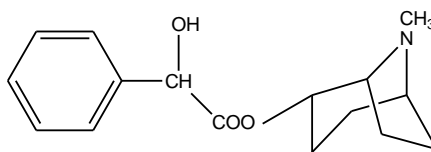
Εκτός από τις συνηθισμένες χρήσεις των αντιμουσκαρινικών, έχει χρησιμοποιηθεί και για την κατασταλτική της δράση στο ΚΝΣ σαν ηρεμιστικό, και στην προαναισθητική αγωγή. Επειδή έχει αντιεμετική ικανότητα, έχει χρησιμοποιηθεί κατά της ναυτίας από ταξίδια, πριν αντικατασταθεί από άλλα φάρμακα με λιγότερες παρενέργειες.

Χορήγηση Σαν δισκία από το στόμα. Παρεντερικά. Οφθαλμικό διάλυμα τοπικά. Για την παρεντερική και τοπική χορήγηση χρησιμοποιείται η υδροβρωμική σκοπολαμίνη.

#### 3α) Συγγενή ημισυνθετικά παράγωγα

- i) n-βουτυλοβρωμιούχος-σκοπολαμίνη,

**ii)** υδροβρωμική οματροπίνη (εστέρας με αμυγδαλικό οξύ)



**iii)** βρωμιούχος μεθοσκοπολαμίνη (μεθυλοβρωμιούχος σκοπολαμίνη)\_(σκοπολαμίνη με τεταρτοταγές μεθυλιωμένο άζωτο)

Η n-βουτυλοβρωμιούχος-σκοπολαμίνη προϊόν τεταρτοταγοποίησης της σκοπο λαμίνης με π-βουτυλοβρωμίδιο, δεν έχει ατροπινική δράση στο μάτι ή στους σιελογόνους και ιδρωτοποιούς αδένες. Χρησιμοποιείται (σε δόση 20 mg την ημέρα) σε θεραπεία γαστρικού έλκους που χαρακτηρίζεται από σπασμό και στη θεραπεία σπασμού της ουροδόχου κύστης και των ουροφόρων οδών και της δυσμηνόρροιας.

Η υδροβρωμική οματροπίνη χρησιμοποιείται σχεδόν αποκλειστικά σαν μυδριατικό ενώ η βρωμιούχος μεθοσκοπολαμίνη στη θεραπευτική αγωγή γαστρικού έλκους, γαστρικής υπερέκκρισης και γαστρικής υπερκινητικότητας.

#### **4) 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.

**Ιδιότητες** Λευκή, άοσμη, κρυσταλλική σκόνη, σ.τ. 242°, διαλυτή σε νερό και αιθανόλη, δυσδιάλυτη σε αιθέρα και βενζόλιο.

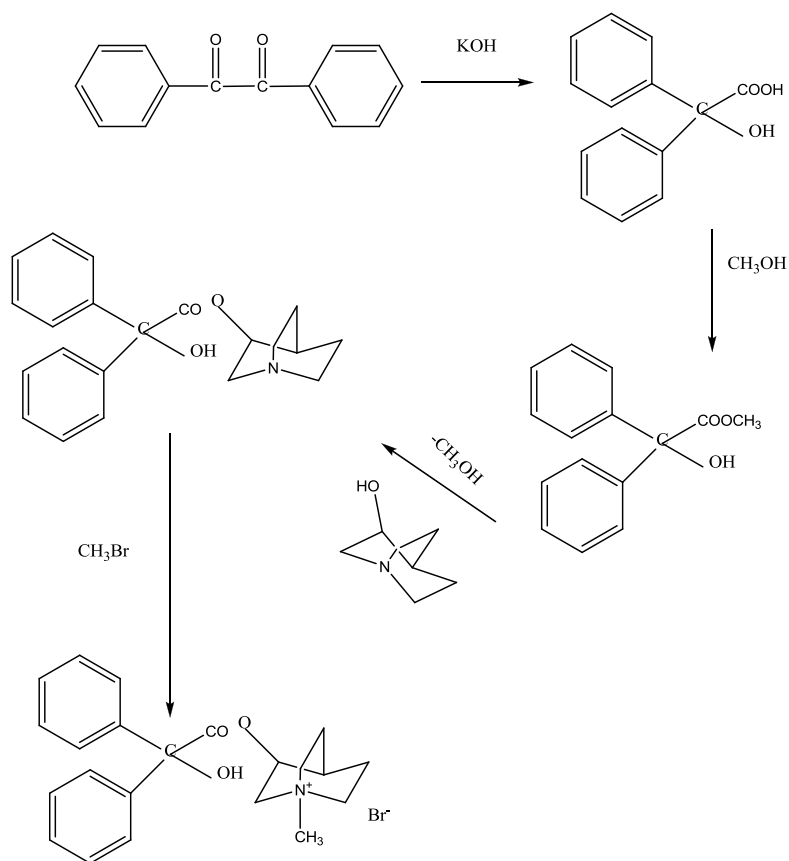
#### **Ποσοτικός Προσδιορισμός :**

- με άνυδρη ογκομέτρηση με 0,1 N HClO<sub>4</sub> μετά από προσθήκη οξικού υδραργύρου
- αργυρομετρικά.

**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.

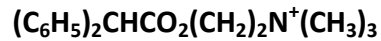
#### α) Κατιονική περιοχή

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

Ν 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.

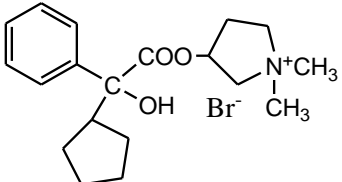
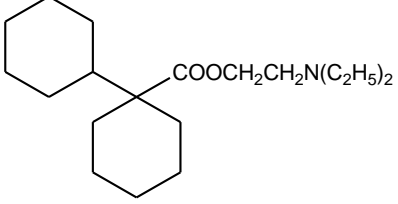
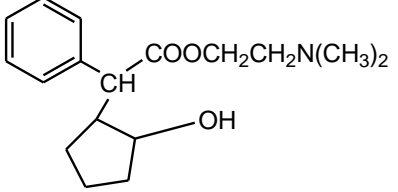
#### **δ) Εστερική και η υδροξυλική ομάδα**

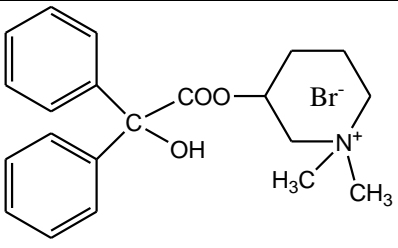
Η εστερική ομάδα, φαίνεται ότι δεν είναι απαραίτητη για τη συγκεκριμένη δράση. Θεωρείται ότι συνεισφέρει στη σταθερότερη σύνδεση με τον υποδοχέα, αλληλεπιδρώντας με την εστερατική περιοχή αυτού.

**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.

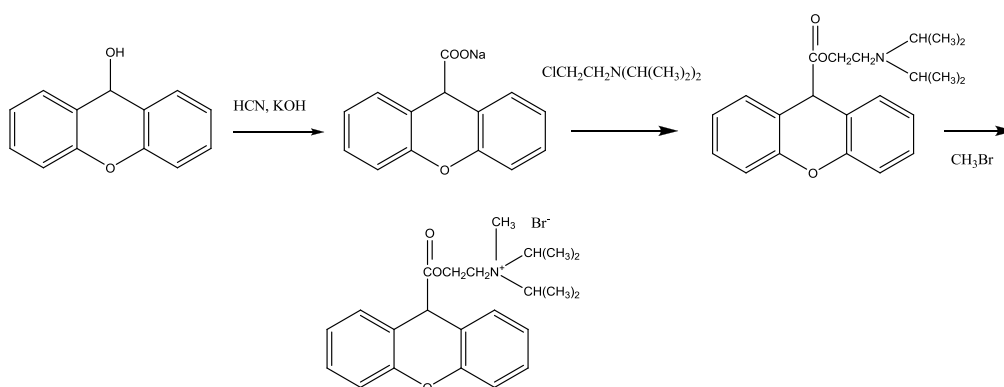
Συγγενείς ενώσεις	Τύποι	Κοινές Ονομασίες-Χρήση
1		Βρωμιούχος γλυκοπυρρολάτη/ ΓΕΣ
2		Δικυκλαμίνη /ΓΕΣ
3		Κυκλοπεντολάτη / Μυδριατικό

4		Μεπενζολάτη Μυδριατικό βρωμιούχος/
---	---	--

### 5) Προπανθειλίνη βρωμιούχος

**Σύνθεση** Από την ξανθυδρόλη λαμβάνεται ξανθενο-9-καρβοξυλικό οξύ που αντιδρά με β-δισοπροπυλαμινο-αιθυλοχλωρίδιο. Ακολουθεί τεταρτοταγοποίηση του προϊόντος με μεθυλοβρωμίδιο

**Ιδιότητες** Λευκή, κρυσταλλική σκόνη (σ.τ. 156-162°), διαλυτή σε νερό, αιθανόλη, χλωροφόρμιο και πρακτικά αδιάλυτη στον αέρα.



### Ποσοτικός Προσδιορισμός :

- με άνυδρη ογκομέτρηση με 0,1 N HClO<sub>4</sub> μετά από προσθήκη οξικού υδραργύρου

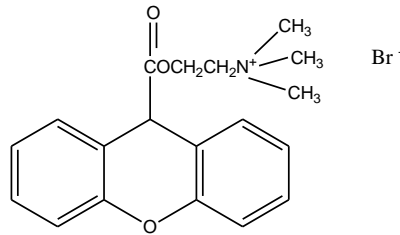
**Δράση** Χρησιμοποιείται κυρίως στη θεραπεία του γαστρικού έλκους, όπου προκαλεί μείωση της γαστρικής κινητικότητας και μικρή ελάττωση των γαστρικών εκκρίσεων.

Μεταβολίζεται στο ήπαρ.

**Χορήγηση** Σαν δισκία από το στόμα. Παρεντερικά με τη μορφή ενέσιμου διαλύματος.

### 6) Μεθανθειλίνη βρωμιούχος

Έχει τις ίδιες δράσεις και χρήσεις, μόνο που έχει 2-5 φορές μικρότερη δραστηριότητα και προκαλεί συχνότερα παρενέργειες.



## 7) Διφαιμανίλη Μεθυλοθειική

**Σύνθεση** Με την επίδραση φαινυλομαγνησιοβρωμιδίου επί του N-μεθυλο-ισονιπεκοτινικού μεθυλεστέρα παράγεται η αντίστοιχη καρβινόλη. Αφυδάτωση της με πυκνό θειικό οξύ οδηγεί στη δημιουργία του διπλού δεσμού. Ακολουθεί τεταρτοταγοποίηση με θειικό διμεθύλιο.

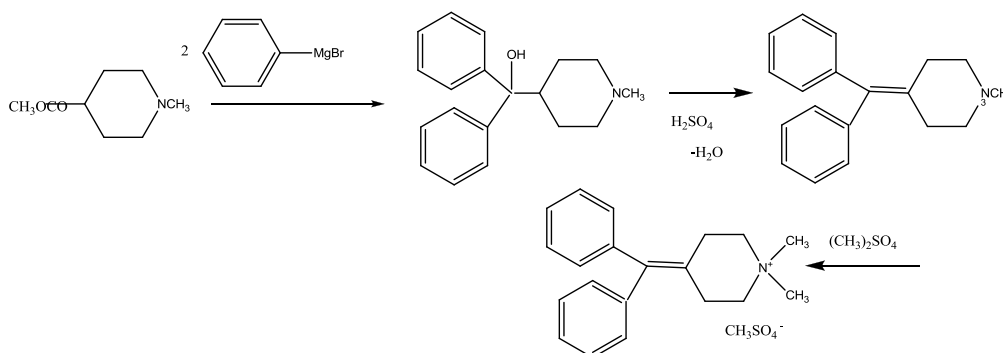
**Ιδιότητες** Λευκοί κρύσταλλοι, πικρής γεύσης και χαρακτηριστικής οσμής (σ.τ. 189-196°), διαλύεται σε νερό, αιθανόλη, χλωροφόρμιο.

### Προσδιορισμός :

- με άνυδρη ογκομέτρηση με 0,1 N HClO<sub>4</sub> μετά από προσθήκη οξικού υδραργύρου

**Δράση-Χρήσεις** Δρα εκλεκτικά στη γαστρική κινητικότητα και έκκριση. Επειδή η ένωση αυτή σπάνια προκαλεί ατροπινικές παρενέργειες (σε συνδυασμό με την εκλεκτικότητα) αποτελεί χρήσιμο φάρμακο στη θεραπευτική αγωγή γαστρικού έλκους. Επίσης, σε σχετικά χαμηλές δόσεις μειώνει την εφίδρωση και προκαλεί βρογχοδιαστολή. Με παρουσία τροφής απορροφάται λίγο από τον γαστρεντερικό σωλήνα. Γι αυτό και δίνεται μεταξύ των γευμάτων.

**Χορήγηση** Δισκία από το στόμα

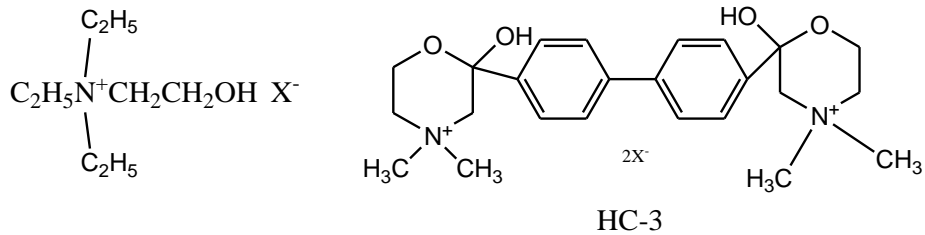


## II. Ανταγωνιστές της Ακετυλοχολίνης στις νευρομυϊκές συνάψεις

Διακρίνονται σε αποπολωτικούς και αντιαποπολωτικούς ανταγωνιστές της ακετυλοχολίνης. Στην α) περίπτωση γίνεται διακοπή της διαδικασίας της μεταβίβασης των ερεθισμάτων στις νευρομυϊκές συνάψεις (με παράλυση του μύος) με παρεμπόδιση της σύνθεσης ή της

απελευθέρωσης της Ach. Στην β) περίπτωση, η διακοπή της διαδικασίας της μεταβίβασης των ερεθισμάτων στις νευρομυϊκές συνάψεις γίνεται με αναστολή της δράσης της ελεύθερης Ach είτε ι). με αποπόλωση της τελικής κινητικής πλάκας, είτε ιι). με παρεμπόδιση της αποπολωτικής δράσης της Ach, είτε ιιι). με συνδυασμό των δύο.

Στην κατηγορία (α) ανήκουν τα **ημιχολίνια**, π.χ. η ένωση HC-3, η τριαιθυλοχολίνη (αναστολείς της σύνθεσης), παράγοντες που μεταβάλλουν τη διαπερατότητα ιόντων κυρίως ασβεστίου, ορισμένα αντιβιοτικά (π.χ. καναμυκίνη, νεομυκίνη, στρεπτομυκίνη), τοπικά αναισθητικά, τοξίνες π.χ. αλλαντοτοξίνη (αναστολείς της απελευθέρωσης).



Κλινική εφαρμογή βρίσκουν κυρίως φάρμακα που ανήκουν στη (β) κατηγορία.

Η μυϊκή συστολή μπορεί επίσης να παρεμποδιστεί με φάρμακα που ανταγωνίζονται την Ach για τους (νικοτινικούς) υποδοχείς της στην τελική κινητική πλάκα, αλλά τα ίδια δεν προκαλούν αποπόλωση. Οι δύο αυτές κατηγορίες ενώσεων έχουν αμοιβαία ανταγωνιστικές δράσεις.

Λόγω της μυοχάλασης που προκαλούν χρησιμοποιούνται:

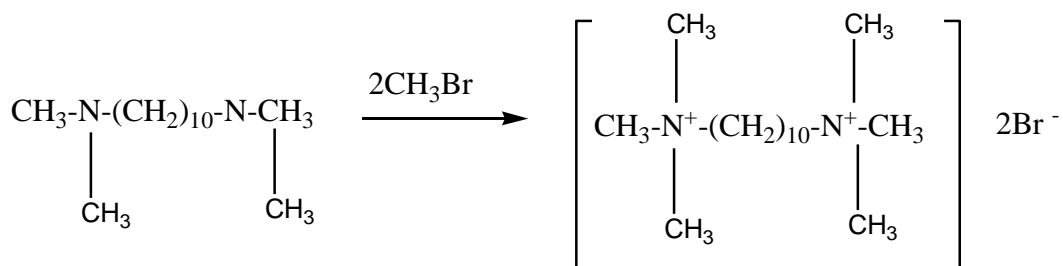
- στη χειρουργική και στην ορθοπεδική.
- σε τέτανο, στην αγωγή του status epilepticus ή σε αγωγή με ηλεκτροσόκ για να μειώσουν την ένταση των επώδυνων μυϊκών σπασμών.

Ενώσεις με μικρή διάρκεια δράσης (π.χ. σουκινυλοχολίνη) χρησιμοποιούνται για να διευκολύνουν ιατρικούς χειρισμούς με την βοήθεια ιατρικών εργαλείων στο λάρυγγα, οισοφάγο ή στους βρόγχους.

#### **A). Αποπολωτικοί Αναστολείς της Ακετυλοχολίνης.**

**1) (Βρωμιούχο) Δεκαμεθώνιο** (Διβρωμιούχο) δεκαμεθυλενο-δισ(τριμεθυλαμμώνιο).

**Σύνθεση** Με τεταρτοταγοποίηση της δεκαμεθυλενο-δισ(διμεθυλ)αμίνης με μεθυλοβρωμίδιο.



**Ιδιότητες** Λευκή, υγροσκοπική, κρυσταλλική σκόνη, σ.τ 26-34°, διαλυτή στο νερό και στην αιθανόλη, δυσδιάλυτη στο χλωροφόρμιο, αδιάλυτη πρακτικά στον αιθέρα.

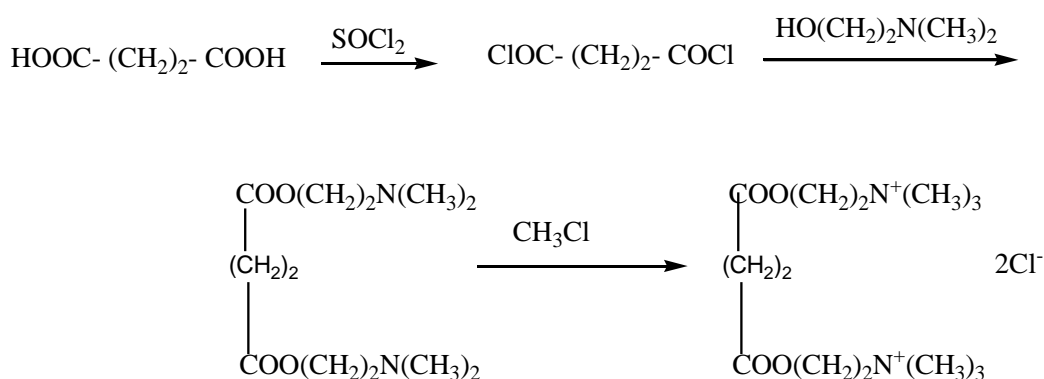
**Ποσοτικός Προσδιορισμός :**

- με άνυδρη ογκομέτρηση με 0,1 N HClO<sub>4</sub> μετά από προσθήκη οξικού υδραργύρου
- Αργυρομετρικά με την μέθοδο Vohlard ή Mohr χρησιμοποιώντας πρότυπο διάλυμα 0,1 N AgNO<sub>3</sub>

**Δράση-Χρήσεις** Προκαλεί παράλυση των σκελετικών μυών (περίπου 5 φορές δραστικότερη της τουβοκουραρίνης με μικρότερη διάρκεια δράσης. Στις συνηθισμένες δόσεις δεν προκαλεί απελευθέρωση ισταμίνης, ούτε αποκλείει τα αυτόνομα γάγγλια. Σε συνδυασμό με αναισθητικά βαρβιτουρικά χρησιμοποιείται σαν μυοχαλαρωτικό, Σε άτομα με νεφρική ανεπάρκεια εμφανίζεται παρατεταμένη απέκκριση του φαρμάκου επειδή η νεφρική οδός αποτελεί την κύρια οδό απέκκρισης.

**2) Σουκινυλοχολίνη** Ουδέτερος ηλεκτρικός εστέρας της χλωριούχου χολίνης.

**Σύνθεση** Από το ηλεκτρικό οξύ, β-διμεθυλαμινοαιθανόλη και τεταρτοταγοποίηση του αμινο-εστέρα με μεθυλοχλωρίδιο:



**Ιδιότητες** Λευκή, άοσμη, υγροσκοπική, ευδιάλυτη στο νερό, κρυσταλλική σκόνη που κρυσταλλώνεται με δύο μόρια νερού. Διαλύεται λιγότερο στην αιθανόλη, δυσδιάλυτη στο χλωροφόρμιο, αδιάλυτη πρακτικά στον αιθέρα.

**Ποσοτικός Προσδιορισμός :**

- με άνυδρη ογκομέτρηση με 0,1 N HClO<sub>4</sub> μετά από προσθήκη οξικού υδραργύρου
- Αργυρομετρικά με την μέθοδο Vohlard ή Mohr χρησιμοποιώντας πρότυπο διάλυμα 0,1 N AgNO<sub>3</sub>

**Δράση-Χρήσεις** Έχει παρόμοιο τρόπο δράσης με το δεκαμεθώνιο προκαλώντας ασθενή νευρομυϊκό αποκλεισμό, αλλά πολύ μικρή διάρκεια δράσης. Αυτό οφείλεται στην ταχεία υδρόλυσή της από χολινεστεράσες, στο αίμα και στο ήπαρ, που γίνεται σε δύο στάδια: στο πρώτο υδρολύεται προς σουκινυλομονοχολίνη και χολίνη, στο δεύτερο προς ηλεκτρικό οξύ και χολίνη. Επειδή η προκαΐνη και μερικά άλλα τοπικά αναισθητικά αναστέλλουν τις

χολινεστεράσες (π.χ. τη βουτυρυλοχολινεστεράση) αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε περίπτωση συνδυασμού τους, όπως επίσης και η περίπτωση ηπατικής ανεπάρκειας.

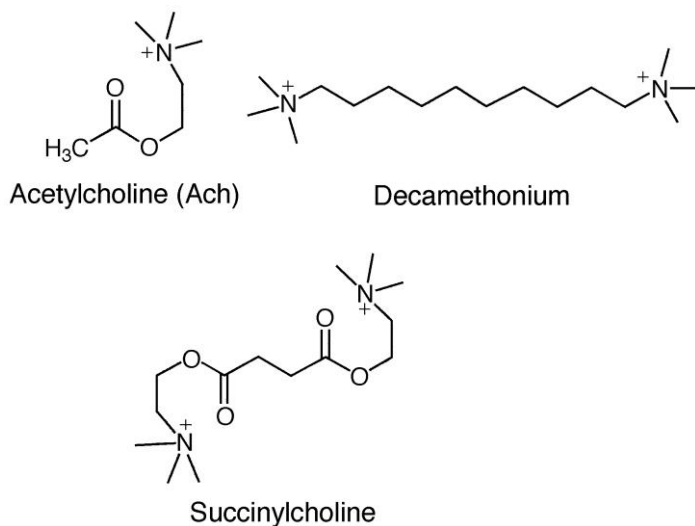
Η σουκινυλοχολίνη δεν προκαλεί απελευθέρωση ισταμίνης, όμως διεγείρει τα αυτόνομα γάγγλια, προκαλώντας αύξηση της αρτηριακής πίεσης. Μεγάλες δόσεις μπορεί να προκαλέσουν προσωρινή αναπνευστική καταστολή.

**Αντενδείκνυται σε ασθενείς με γλαύκωμα** (η μόνη από τα συγγενή μυοχαλαρωτικά που αυξάνει την ενδοφθάλμια πίεση).

Χρησιμοποιείται σαν μυοχαλαρωτικό όπως και τα άλλα φάρμακα της σειράς.

**Ασυμβασίες.** Δεν πρέπει να αναμιγνύονται διαλύματά της με διάλυμα νατριούχου πεντοθάλης, λόγω της βασικότητας του τελευταίου.

**Στο σχήμα δίνεται η αναλογία των αναστολέων με την ακετυλοχολίνη**



## **B). Αντιαποπολωτικοί Αναστολείς της Ακετυλοχολίνης.**

1) Χλωριούχος Τουβοκουραρίνη (d-)

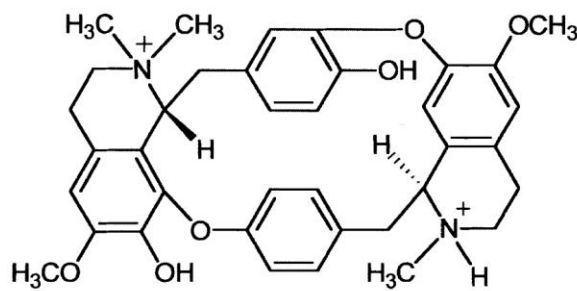
**Παραλαβή** Απομονώνεται από τους μίσχους και το φλοιό του φυτού *chondodendron tomentosum* από τις ζούγκλες της Ν. Αμερικής και χρησιμοποιήθηκε από τους ιθαγενείς σαν δηλητήριο (εμπότιζαν τα βέλη τους με αυτό "**ourare**"). Πήρε το όνομα τουβοκουραρίνη από τους σωλήνες **tubes** μέσα στους οποίους μεταφερόταν στην Ευρώπη. Η δομή ταυτοποιήθηκε μόλις το 1970. Στο παραπάνω σχήμα δίνονται σχετικά συστατικά και συνθετικά παράγωγα.

Η laudanoline προκύπτει με μηχανισμό απόσπασης Hofmann (απομάκρυνση της συνδετικής αλυσίδας) από το ατρακούριο.

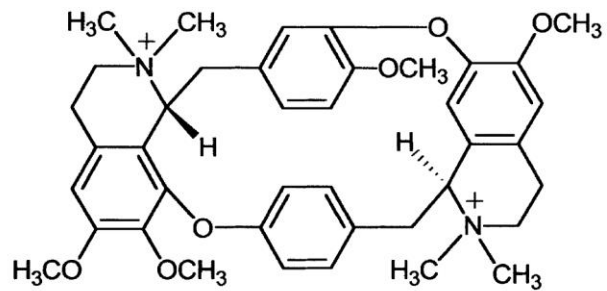


**Ιδιότητες** Λευκή ή υποκίτρινη, άοσμη, κρυσταλλική σκόνη, σ.τ. 270°. Διαλύεται σε νερό και αιθανόλη, πρακτικά αδιάλυτη σε χλωροφόρμιο και αιθέρα.

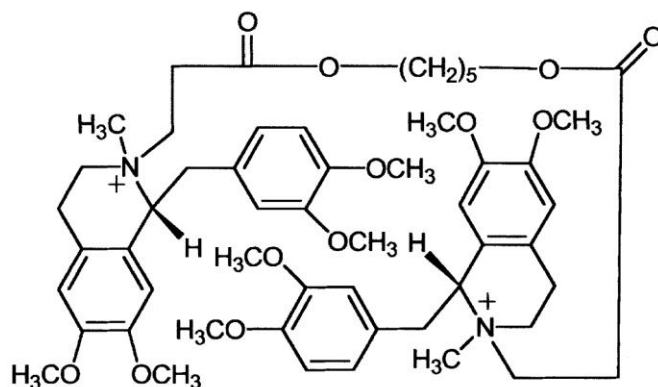
**Ποσοτικός Προσδιορισμός** Φασματοφωτομετρικά υν στα 280 nm.



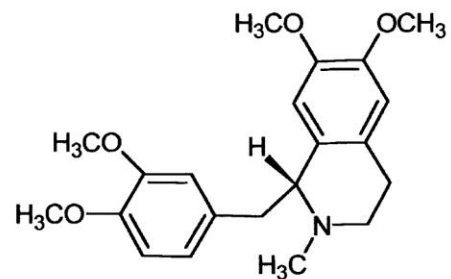
d-Tubocurarine (dTc)



Metocurine (mTc)



Atracurium



Laudanosine

**Δράση-Χρήσεις** Η τουβοκουραρίνη αποκλείει τη νευρική μεταβίβαση στα αυτόνομα γάγγλια και μειώνει την έκκριση αδρεναλίνης δρώντας στα εκκριτικά κύτταρα του μυελού των επινεφριδίων. Δεν περνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και γιαυτό δεν προκαλεί ισχυρούς σπασμούς. Κίνδυνος υπάρχει μόνο αν ενεθεί στις κοιλίες του εγκεφάλου οπότε και προκαλεί ισχυρούς σπασμούς, Η τουβοκουραρίνη προκαλεί απελευθέρωση ισταμίνης και μπορεί να προκαλέσει υπόταση, καρδιαγγειακό collarsus, βρογχοσπασμό και κνίδωση (εξανθήματα, κνησμός), ιδιαίτερα σε ασθενείς αλλεργικούς ή σε άτομα που πάσχουν από βρογχικό άσθμα. Μερικές φορές μετά από παρατεταμένη χορήγηση μπορεί να προκαλέσει παράλυση των αναπνευστικών μυών μέχρι άπνοιας,.

Βρίσκει κυρίως χρήση στη χειρουργική, σε συνδυασμό με γενικό αναισθητικό, για να επιτευχθεί μυική χάλαση επιτρέποντας έτσι ελαφρότερη αναισθησία με ικανοποιητική μυοχάλαση. Στην ορθοπεδική χρησιμοποιείται στην ανάταξη καταγμάτων και εξάρθρωμάτων, στη διάγνωση της βαρειάς μυασθένειας όπου αποφεύγεται η χορήγηση της.

Σήμερα έχει αντικατασταθεί λόγω της τοξικότητας του από συνθετικά ανάλογα πχ το ατρακούριο.

**Χορήγηση** Ενδομυικά ή ενδοφλέβια συνήθως

## 2) Διωδιούχος Διμεθυλοτουβοκουραρίνη- Μετοκουρίνη

**Σύνθεση** Προέρχεται από την (d-)τουβοκουραρίνη με μεθυλίωση με  $\text{CH}_3\text{I}$ , ή με  $(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4$  και μετατροπή της στη συνέχεια στο διωδιούχο άλας.

**Ιδιότητες** Λευκή ή κίτρινη κρυσταλλική σκόνη, λίγο διαλυτή στο νερό και λιγότερο στην αιθανόλη, πρακτικά αδιάλυτη σε χλωροφόρμιο και αιθέρα.

**Δράση-Χρήσεις** Παρόμοια με την τουβοκουραρίνη, αλλά περισσότερο δραστική (στην πρόκληση χάλασης σκελετικών μυών), επηρεάζει λιγότερο τους αναπνευστικούς μυς και προκαλεί μικρότερη απελευθέρωση ισταμίνης. Η δράση της διαρκεί λιγότερο από αυτή της τουβοκουραρίνης.

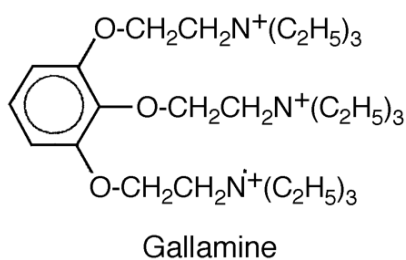
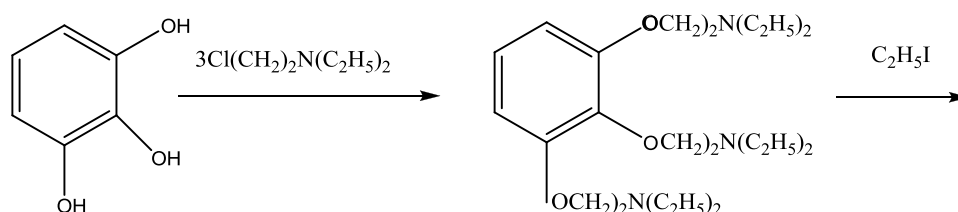
**Χορήγηση** Ενδοφλέβια.

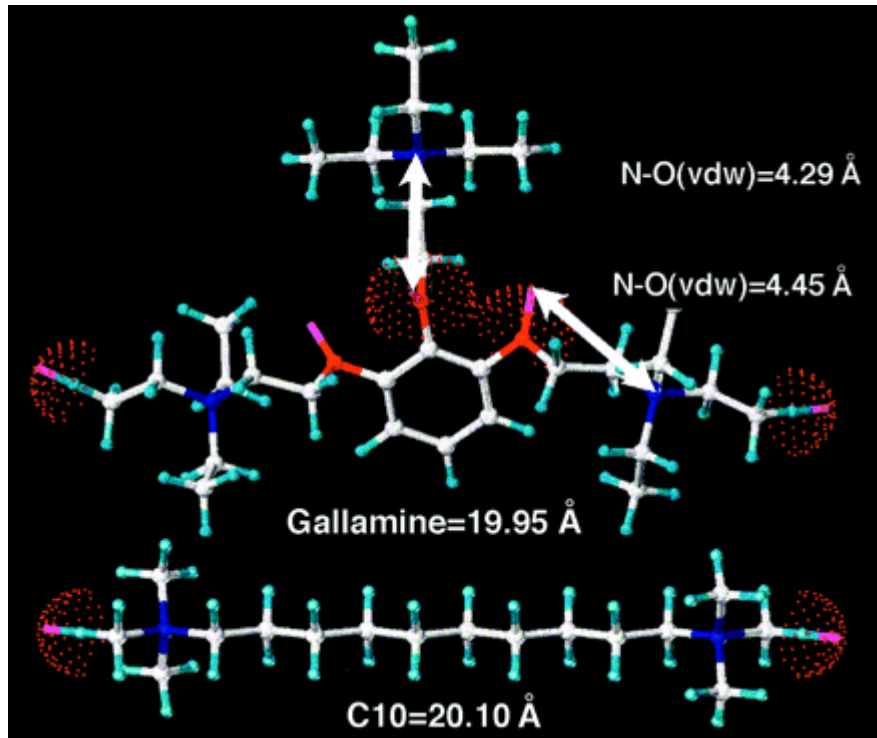
## 3) Τριαιθυλιωδιούχος Γκαλαμίνη

(Τριαιθυλιωδιούχος ,2,3-τρις (β-διαιθυλαμινοαιθοξυ)βενζόλιο).

Η γκαλαμίνη συντέθηκε το 1946 σε μια προσπάθεια ανάπτυξης συνθετικών παραγώγων παρόμοιας δράσης αλλά απλούστερης δομής σε σύγκριση με την τουβοκουραρίνη. Ήταν ο πρώτος, και ακόμη είναι ο καλύτερος από τους συνθετικούς αντιαποπολωτικούς ανταγωνιστές

**Σύνθεση** Από την πυρογαλλόλη με συμπύκνωση με 2-χλωροτριαιθυλαμίνη. Η λαμβανόμενη τριαμίνη τεταρτοταγοποιείται με επίδραση αιθυλοιωδιδίου.





Στην εικόνα φαίνεται η μοριακή διαμόρφωση που δικαιολογεί τη δράση της γκαλλαμίνης. Σύμφωνα με τον κανόνα των **Beers & Reich** το διπλό βέλος υποδηλώνει την απόσταση του N-αζώτου (μπλε) από το αιθερικό O-οξυγόνο (κόκκινο) η οποία πρέπει να είναι στα 4.4 Å για να εκδηλώνει το μόριο μουσκαρινική δράση. (Για τα άλλα άτομα: C λευκό και H πράσινο).

**Ιδιότητες** Λευκή, υγροσκοπική κρυσταλλική σκόνη, σ.τ. 152-153°, διαλυτή σε νερό και αιθανόλη, πρακτικά δυσδιάλυτη στο χλωροφόρμιο.

**Ποσοτικός Προσδιορισμός :**

- με άνυδρη ογκομέτρηση με 0,1 N HClO<sub>4</sub> μετά από προσθήκη οξικού υδραργύρου
- Αργυρομετρικά με την μέθοδο Vohlard ή Mohr χρησιμοποιώντας πρότυπο διάλυμα 0,1 N AgNO<sub>3</sub>

**Δράση Χρήση.** Δρά ανάλογα με την τουβοκουραρίνη αλλά έχει μικρή ικανότητα να προκαλεί έκλυση ισταμίνης ή να αποκλείει τα αυτόνομα γάγγλια. Ασκεί πάντως ατροπινική δράση στο πνευμονογαστρικό (αλλά όχι σε άλλα παρασυμπαθητικά νεύρα), αυξάνοντας το ρυθμό της καρδιάς και την πίεση του αίματος.

Χρησιμοποιείται όπου και η τουβοκουραρίνη.

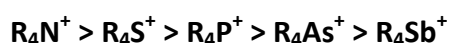
**Ασυμβασίες.**

- Χρειάζεται προσοχή κατά την εφαρμογή σε ασθενείς με ταχυκαρδία και υπέρταση.
- Διαλύματά της δεν πρέπει να αναμιγνύονται με διάλυμα υδροχλωρικής πεθιδίνης.

**Χορήγηση** Ενδοφλέβια ή ενδομυϊκά.

### Σχέση δομής-δράσης των ενώσεων που ανταγωνίζονται την Ach στις τελικές κινητικές πλάκες

Οι Crum-Crown & Fraser από τον 19<sup>ο</sup> αιώνα περιέγραψαν την “κουραρομιμητική” δράση πολλών αλκαλοειδών, όταν αυτά τεταρτοταγοποιηθούν. Χαρακτηριστικά καλά παραδείγματα αποτελούν η ατροπίνη και η στρυχνίνη των οποίων οι ιδιότητες μπορούν να μετατραπούν μ’ αυτό τον τρόπο. Εξαιρεση αποτελεί η β-ερυθροϊδίνη (αλκαλοειδές των ειδών Erythrina) η οποία έχει μυοχαλαρωτική δράση. Όταν το τριτοταγές άζωτο της τεταρτοταγοποιηθεί η δράση της χάνεται. Η σημασία του τεταρτοταγούς αζώτου βρίσκεται στη σύνδεση του μορίου με το ανιονικό κέντρο του υποδοχέα. Φαίνεται να μην υπάρχει εξειδίκευση ως προς το άζωτο αφού και άλλα τεταρτοταγή άτομα μπορούν να εκδηλώνουν νευρομυϊκό αποκλεισμό κατά σειρά δραστικότητας όπως:

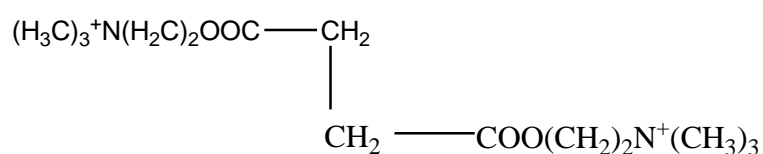


Η στερεοχημεία επίσης φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο έτσι υποκαταστάτες μεγαλύτεροι από μεθύλια, μειώνουν τη δραστικότητα, ενώ η λιποφιλικότητα (που προσδιορίζει και την ευκολία πρόσβασης του φαρμάκου στον τόπο δράσης του) παρεμβαίνει επίσης.

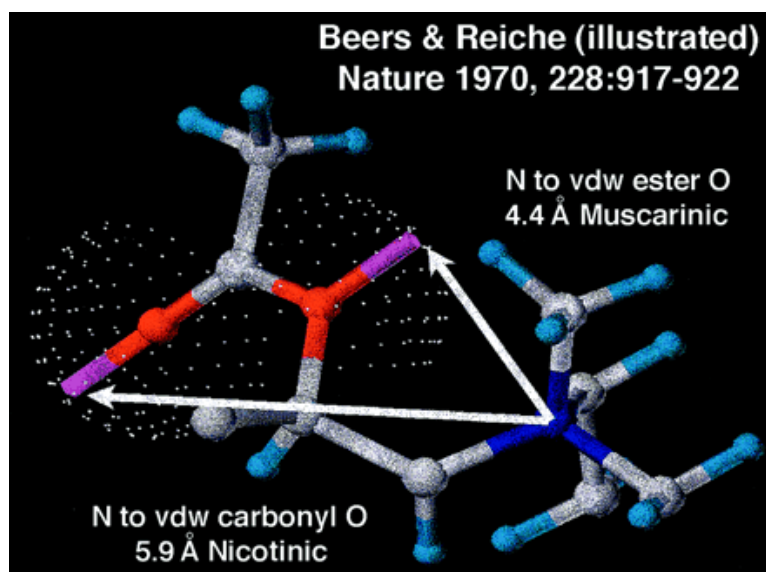
Από άποψη χημικής δομής, οι ενώσεις αυτές μπορούν να χωριστούν σε δύο κατηγορίες: τα “παχυκουράρια” έχουν ογκώδη, δύσκαμπτα μόρια, ενώ τα “λεπτοκουράρια” έχουν λιγότερο ογκώδη μόρια. Γενικά, τα “παχυκουράρια” είναι αντιαποπολωτικοί παράγοντες (π.χ. η τουβοκουραρίνη), ενώ τα “λεπτοκουράρια” είναι αποπολωτικά μέσα (π.χ. το δεκαμεθώνιο).

Θεωρώντας την d-τουβοκουραρίνη, ως πρότυπη ένωση, βασικό δομικό στοιχείο που πρέπει να ληφθεί υπόψη, αποτελούν τα δύο θετικά φορτισμένα (στο φυσιολογικό pH) άτομα αζώτου, που βρίσκονται σε ορισμένη απόσταση μεταξύ τους. Στα άλατα των παραγώγων του πολυμεθυλενο-δισ-τριμεθυλαμμωνίου, ο αριθμός των μεθυλενικών ομάδων ανάμεσα στα δύο άζωτα καθορίζει την παρουσία/απουσία της δράσης. Το δεκαμεθώνιο εμφανίζει την καλύτερη δράση, στο οποίο η μεταξύ των δύο N απόσταση είναι 12-14 Å ενώ για ενώσεις με λιγότερες από 10 μεθυλενικές ομάδες η δραστικότητα είναι πολύ μικρή (και μάλιστα τα πενταμεθυλενο- και τα εξαμεθυλενο- παράγωγα ανταγωνίζονται τη δράση του δεκαμεθωνίου).

Η σουκινυλοχολίνη για να αλληλεπιδράσει με τον υποδοχέα, λαμβάνει τέτοια διαμόρφωση ώστε η μεταξύ των δύο N απόσταση να είναι 12-14 Å.

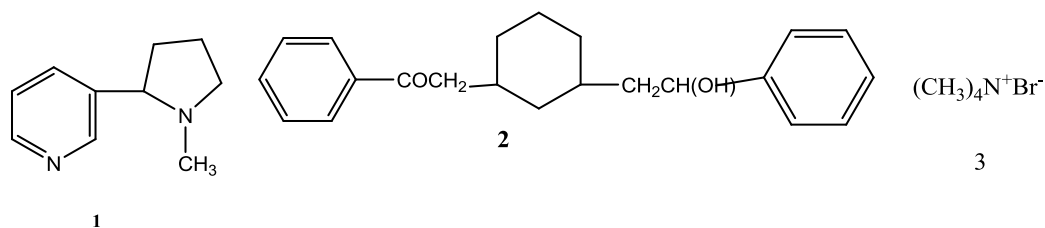


## Γαγγλιοπληγικά - Φάρμακα που αποκλείουν τα Αυτόνομα Γάγγλια



Σύμφωνα με τον κανόνα των Beers & Reich η απόσταση ανάμεσα στο άζωτο και στο οξυγόνο, για να εκδηλώσει μια ένωση μουσκαρινική δράση είναι 4.4 Å ενώ για την νικοτινική δράση 5.9 Å. Στην εικόνα φαίνεται με τα δύο βέλη στο υποθετικό μόριο αυτή η προϋπόθεση.

Τα γαγγλιοπληγικά αποκλείουν και τις συμπαθητικές και τις παρασυμπαθητικές διαδικασίες. Όπως και οι ενώσεις που προκαλούν νευρομυϊκό αποκλεισμό, έτσι και αυτές που έχουν δράση στα γάγγλια ή α) ανταγωνίζονται την ακετυλοχολίνη καταλαμβάνοντας τους υποδοχείς της στη μετασυναπτική μεμβράνη, ή β) προκαλούν παρατεταμένη αποπόλωση. Τα αποπολωτικά γαγγλιοπληγικά προκαλούν αποκλεισμό σε σχετικά μεγάλες δόσεις, του οποίου προηγείται σημαντική διέγερση (διαφορά από τις ενώσεις που προκαλούν νευρομυϊκό αποκλεισμό). Για τον λόγο αυτό περιορίζεται σημαντικά η κλινική τους χρησιμότητα. Σαν γαγγλιοπληγικά ορίζονται τα μόρια που συμβατικά ανήκουν στην (α) κατηγορία, ενώ η νικοτίνη (1), η λοβελίνη (2) και το (βρωμιούχο) τετραμεθυλαμμώνιο (3) χαρακτηρίζονται σαν γαγγλιονικά αποπολωτικά μέσα.



Τα αντιχολινεστερασικά αναστρέφουν την παράλυση που προκαλείται από τους αντι αποπολωτικούς ανταγωνιστές. Στη γαγγλιονική σύναψη η δράση της ακετυλοχολίνης

τερματίζεται με απομάκρυνσή της (με διάχυση) από την περιοχή του υποδοχέα, ή με διαδικασίες στις οποίες δεν εμπλέκεται υδρόλυσή της από την ακετυλοχολινεστεράση.

Το σπουδαιότερο αποτέλεσμα γαγγλιονικού αποκλεισμού είναι η δράση στο καρδιαγγειακό, όπου προκαλείται αγγειοδιαστολή και πτώση της πίεσης, ορθοστατική υπόταση, ή χάλαση των λείων μυών, καθυστέρηση στη κένωση του στομάχου (με εκδήλωση δυσκοιλιότητας και κατακράτηση ούρων), μείωση της έκκρισης σιέλου και υγρών του ΓΕΣ και μυδρίαση και παράλυση προσαρμογής.

### 1) Τριμεθαφάνη καμφοσουλφονική

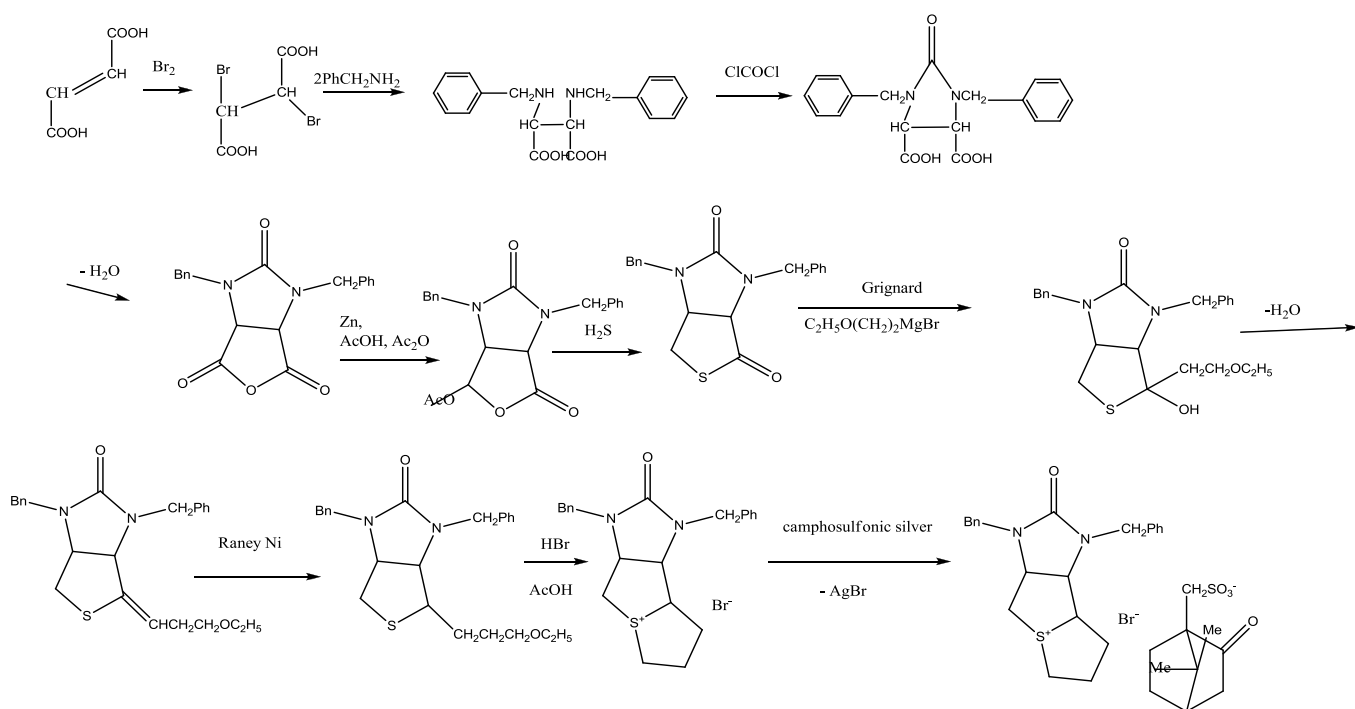
**Σύνθεση** Η βρωμιούχος τριμεθαφάνη συντίθεται από φουμαρικό οξύ και τελικά μετατρέπεται στην καμφοσουλφονική.

**Ιδιότητες** Λευκή, κρυσταλλική σκόνη, σ.τ. 230° ευδιάλυτη σε νερό, αιθανόλη, χλωροφόρμιο, αδιάλυτη πρακτικά σε αιθέρα.

**Προσδιορισμός** Φασματοφωτομετρικά (uv), σε λ 252 nm.

**Δράση-Χρήση** Δεν προκαλεί γαγγλιονικό αποκλεισμό στις συνήθεις θεραπευτικές δόσεις. Η υποτασική δράση της είναι μάλλον αποτέλεσμα απευθείας περιφερικής αγγειοδιαστολής. Δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί στη θεραπεία της υπέρτασης επειδή έχει πάρα πολύ μικρή διάρκεια δράσης. Χρησιμοποιείται σε νευροχειρουργικές επεμβάσεις που συνοδεύονται από μεγάλη αιμορραγία.

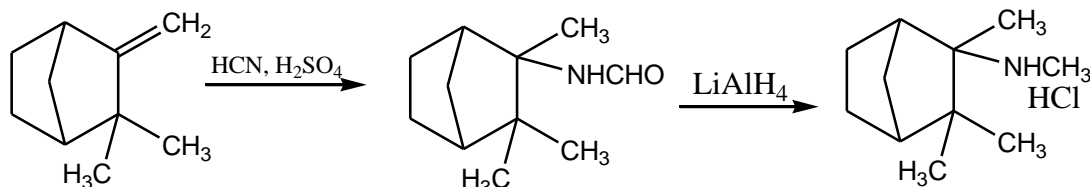
**Χορήγηση** Ενδοφλέβια μόνο γιατί είναι αδρανής όταν χορηγείται από το στόμα. Προκαλεί απελευθέρωση ισταμίνης και απαιτείται προσοχή σε άτομα αλλεργικά ή με βρογχικό άσθμα.



Bn = PhCH<sub>2</sub> -

## 2) Μεκαμυλαμίνη Υδροχλωρική (Υδροχλωρική) N,2,3,3-τετραμεθυλο-2-νορβορνοναμίνη.

**Σύνθεση** Με εφαρμογή της αντίδρασης Ritter ξεκινώντας από καμφένιο με HCN και H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Ακολουθεί αναγωγή του 3- φορμαμιδο-ισο-καμφανίου με LiAlH<sub>4</sub>.



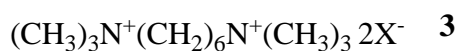
**Ιδιότητες** Λευκή, κρυσταλλική σκόνη, ευδιάλυτη σε νερό, χλωροφόρμιο, διαλυτή σε αλκοόλες, πρακτικά αδιάλυτη στον αιθέρα.

**Προσδιορισμός** Η βάση απελευθερώνεται από το άλας σε ήπιες συνθήκες και προστίθεται περίσσεια κανονικού διαλύματος H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Στη συνέχεια ογκομετρείται η περίσσεια του οξέος με κανονικό διάλυμα NaOH.

**Δράση-Χρήση** Παρουσιάζει τις συνήθεις παρενέργειες των γαγγλιοπληγικών που οφείλονται σε συμπαθητικό και παρασυμπαθητικό αποκλεισμό (ορθοστατική υπόταση, ξηροστομία, διαταραχές στην όραση, δυσκοιλιότητα, κατακράτηση ούρων, κλπ.). Χρησιμοποιείται κυρίως σαν αντιυπερτασικό.

**Χορήγηση** Μπορεί να χορηγηθεί από το στόμα. Διαφέρει από τα περισσότερα γαγγλιοπληγικά γιατί είναι τριτοταγής αμίνη. Έτσι ιονίζεται λίγο στον γαστρεντερικό σωλήνα και μπορεί να απορροφηθεί εύκολα. Με τη μη ιονισμένη της μορφή μπορεί να περάσει στο ΚΝΣ και να προκαλέσει φαινόμενα από αυτό (π.χ. τρόμο).

Εδώ αναφέρονται μερικά ακόμη **γαγγλιοπληγικά** από τα οποία το εξαμεθώνιο (3) και το πενταμεθώνιο (4) δεν χρησιμοποιούνται πλέον. Αντίθετα το πεντολίνιο (5) και η πεμπιδίνη (6) βρίσκουν εφαρμογή

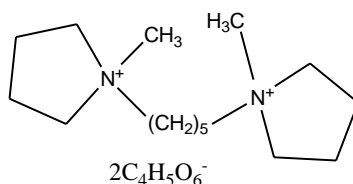


X = Cl / Br



X = Cl

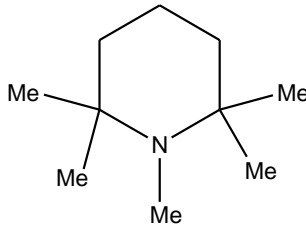
## 5) Τρυγικό Πεντολίνιο



Χορηγούμενο από το στόμα. απορροφάται καλά. Έχει χρησιμοποιηθεί στην θεραπεία υπέρτασης ή για πρόκληση ελεγχόμενης υπότασης

### **6) Πεμπιδίνη**

Δραστικό γαγγλιοπληγικό με μεγάλες δόσεις διεγείρει το δράση.



μεγάλη διάρκεια δράσης. Σε ΚΝΣ και έχει κουραρομιμητική

Η κλινική χρησιμότητα των γαγγλιοπληγικών είναι σήμερα περιορισμένη.

Έχουν χρησιμοποιηθεί:

- -Για μείωση της αρτηριακής πίεσης.
- -Σε ασθένειες του γαστρεντερικού (κυρίως στο έλκος του δωδεκαδακτύλου).

### **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 Μπινσβάνγκερ, 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.

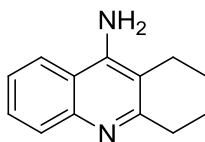
Το 1986 άρχισε για πρώτη φορά η κλινική μελέτη ενός αναστολέα της AchE, της **tacrine**, για την εφαρμογή της στην θεραπεία της νόσου Alzheimer, η οποία άρχισε να χρησιμοποιείται επίσημα από το 1993. Ο αιματοεγκεφαλικός φραγμός αποτελεί τον σημαντικότερο παράγοντα που λαμβάνεται υπόψη στον σχεδιασμό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



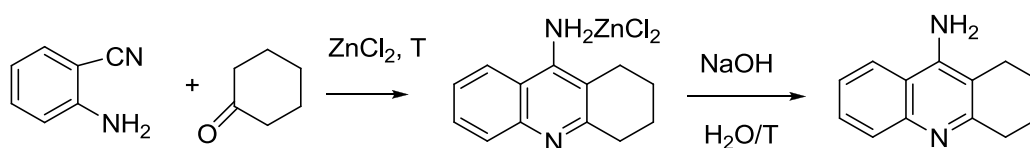
Στην συνέχεια καταγράφονται μερικά φάρμακα αναστολείς της AchE που χρησιμοποιούνται στην αντιμετώπιση της νόσου Alzheimer. Δίνονται μερικά παραδείγματα συμπλόκων των ενώσεων αυτών με το ένζυμο.

### Τακρίνη

#### 1,2,3,4-τετραϋδροακριδίνυλ-9-αμίνη



Συντέθηκε αρχικά από τον Adrien Albert του Πανεπιστημίου του Sidney.



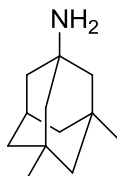
Παρασυμπαθητικό με κεντρική ανασταλτική δράση στην Ach (αντιχολινεστερασική δράση). Αποτέλεσε το πρώτο μέσο αντιμετώπισης της Alzheimer με το εμπορικό όνομα **Cognex**. Αν και τα θεραπευτικά αποτελέσματα από την χρήση της είναι περιορισμένα, αποτελεί πρωτότυπο αντιχολινεστερασικό παράγοντα. Η χρήση της 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.

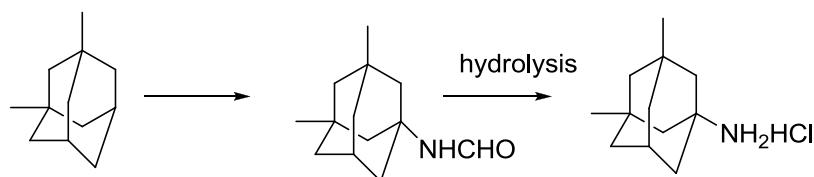
**Ανεπιθύμητες ενέργειες** Ναυτία, διάρροια, νεφρική ανεπάρκεια και ηπατοτοξικότητα.

### Memantine

#### 3,5-διμεθυλαδαμανταν-1-αμίνη



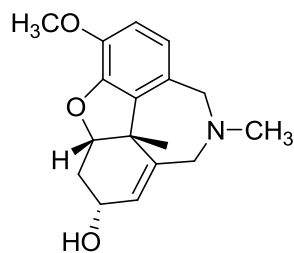
### Σύνθεση



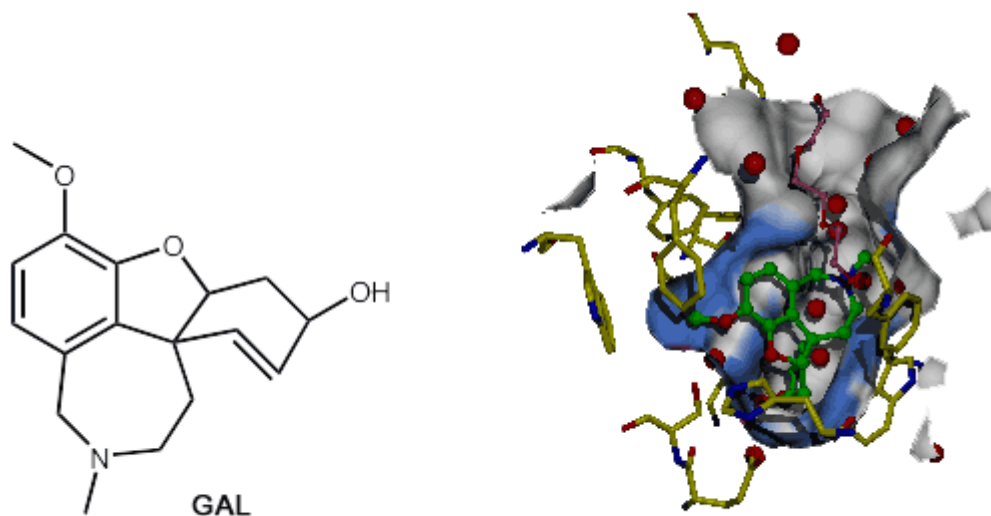
Αποτελεί τον πρώτο αντιπρόσωπο μιας νέας τάξης anti-Alzheimer μορίων που εκδηλώνουν την δράση τους δεσμεύοντας τον NMDA- υποδοχέα. Κυκλοφορεί με τα εμπορικά ονόματα: Axura, Akatinol, Namenda, Ebixa, Abixa & Memox.

### **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 βιομιμητικές προσεγγίσεις.

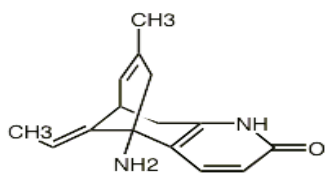


Στην σύγχρονη ιατρική η εφαρμογή της αρχίζει στην πρώην Σοβιετική ένωση την δεκαετία του 50ς μετά από εκχύλιση και παραλαβή του δραστικού συστατικού από την δρόγη, την ταυτοποίηση του και το γεγονός ότι αυτό το απομονωθέν συστατικό ανέστειλε την δράση της AchE. Η αναστολή αυτή είναι συναγωνιστική και 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

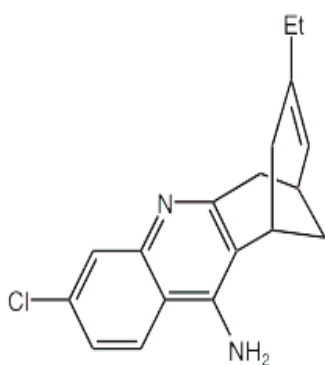
Η δρόγη *Huperzia Seratta* χρησιμοποιήθηκε για αιώνες στην λαϊκή Κινέζική θεραπευτική. Το ενεργό συστατικό της **Huperzine** είναι αναστολέας της AchE



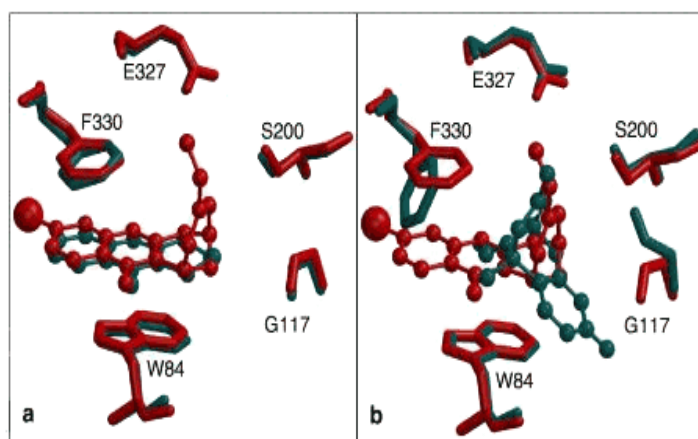
HupA



## Huprine X



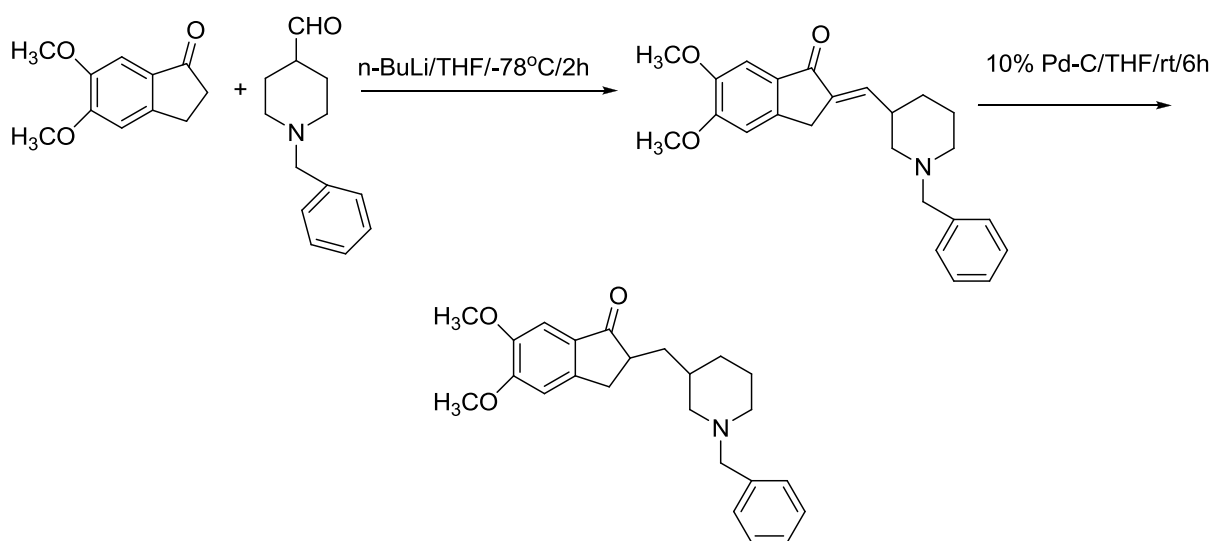
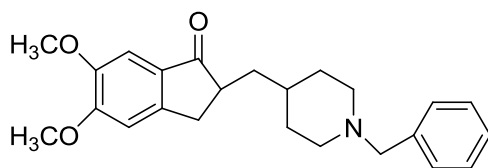
(-)-Huprine X



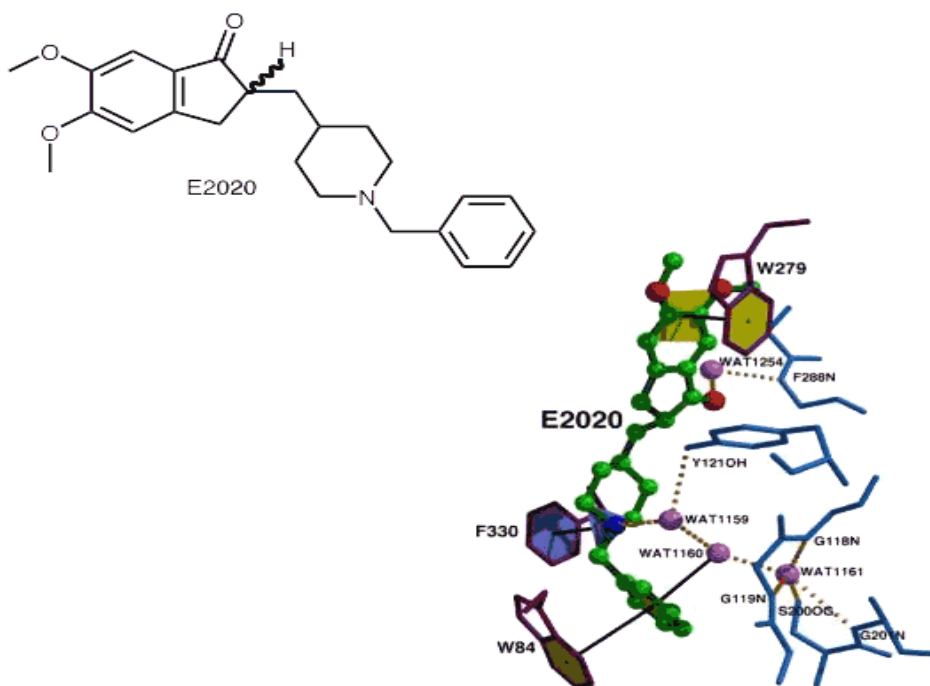
**Huperzine A** είναι ένα φυσικό προϊόν και η σύνθεση της είναι δύσκολη και αντικοινωνική. Η **Huprine X** είναι ένα υβρίδιο που αποτελείται από **Huperzine A** και **Tacrine** (που η δράση της έχει ανασταλεί λόγω ηπατοτοξικότητας).

## Donepezil-Aricept

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

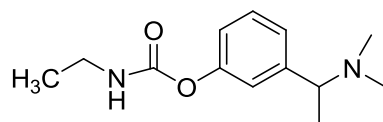


Η ένωση κυκλοφορεί σαν ιδιοσκεύασμα με τα παραπάνω εμπορικά ονόματα από τις εταιρείες Pfizer & Eisai, για την θεραπεία της Alzheimer αυξάνοντας τα επίπεδα της ακετυλοχολίνης στον φλοιό. Αποτελεί ένα κεντρικά δρώντα αντιστρεπτό αναστολέα της Ach. Τα κύρια πλεονεκτήματα της: α) η 100% βιοδιαθεσιμότητα 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.

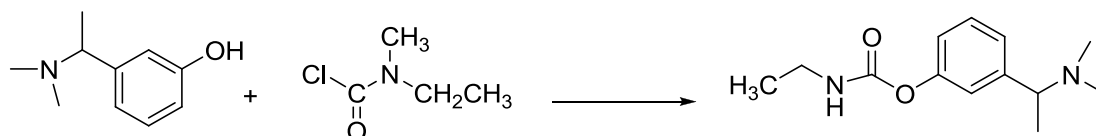


### Ριβαστιγμίνη-Exelon (Novartis)

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

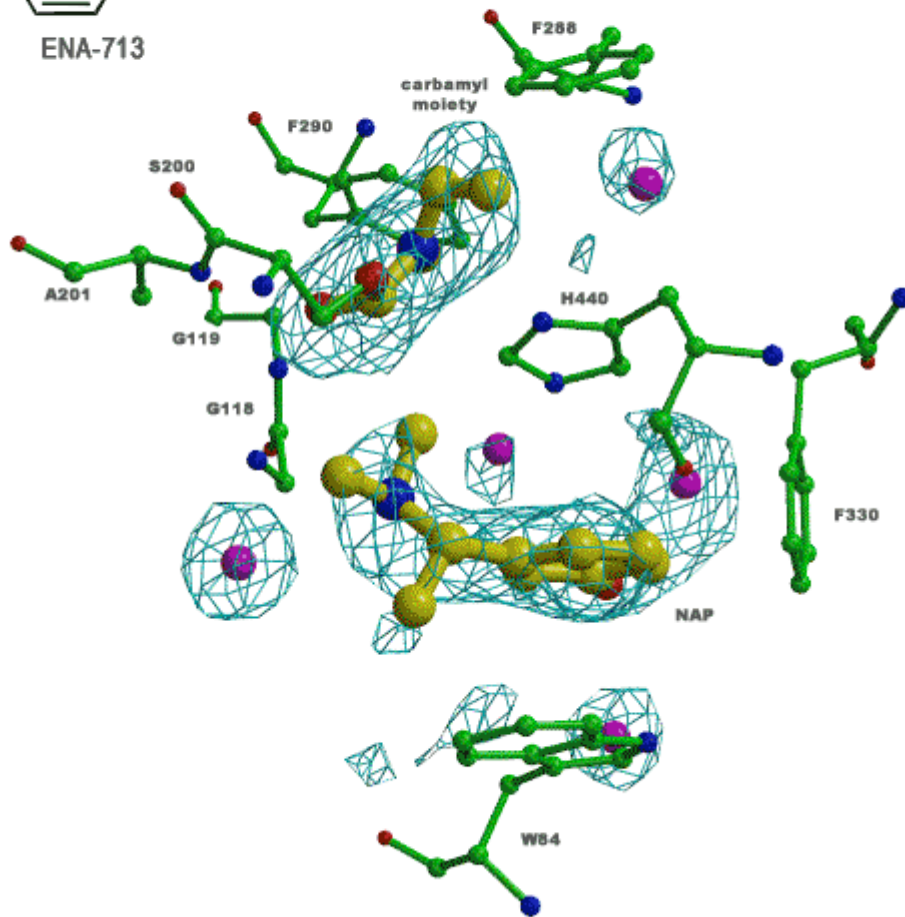
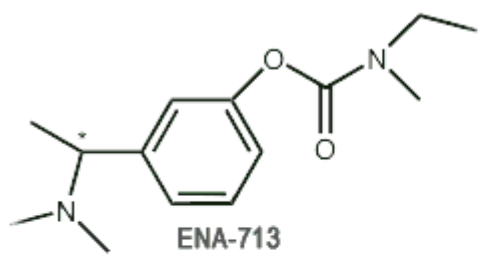


### Σύνθεση



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).

Το τρυγικό άλας εμφανίζεται με την μορφή της λευκής κρυσταλλικής σκόνης. Διαλύεται σε υδρόφιλους και λιπόφιλους διαλύτες. Όπως και για τους άλλους αντιχολινεστερασιακούς παράγοντες για την εκδήλωση του θεραπευτικού αποτελέσματος απαιτείται η σταδιακή αύξηση της δόσης. Αυτή η διαδικασία περιγράφεται από τον όρο "titration phase".



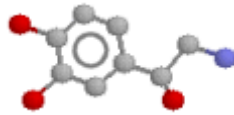
## B. Αδρενεργικό Φάρμακα και Συγγενείς Ενώσεις.

### 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 νεύρων 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 ρεζερπινισμένο πειραματόζωο. Χορήγηση ρεζερπίνης προκαλεί εξάντληση των αποθεμάτων της νοραδρενολίνης. Εάν η χορήγηση συμπαθομιμητικού σε ρεζερπινισμένο 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.

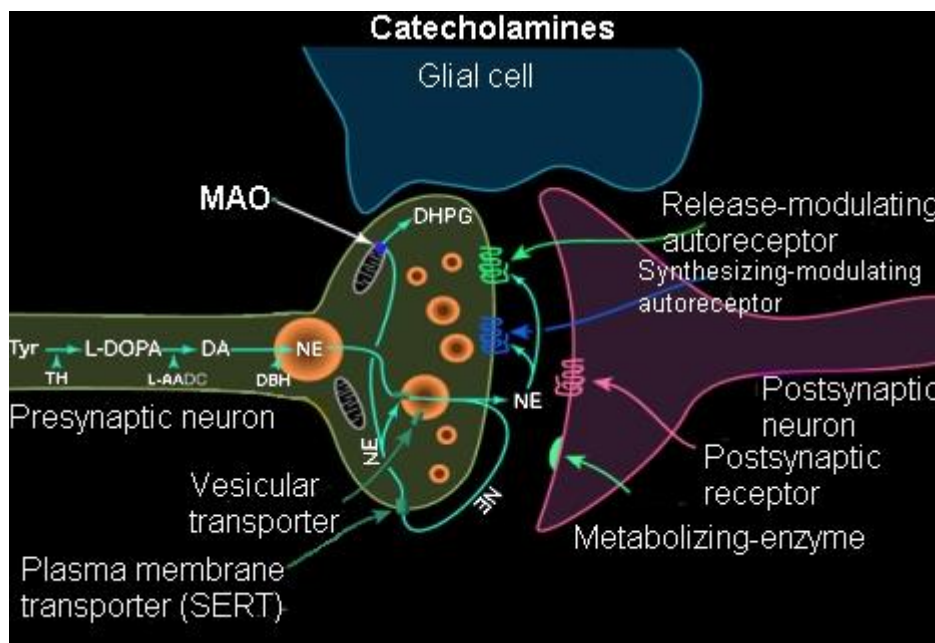
Προσεκτική μελέτη της δράσης αδρενεργικών αγωνιστών και της εκλεκτικότητας αδρενεργικών ανταγωνιστών οδήγησε σε παραπέρα υποδιαίρεση των α και β υποδοχέων σε **α1, α2, β1 και β2** υποδοχείς.

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 ATP και πρωτεΐνες, για να απελευθερωθεί πάλι σε μια νέα νευρική διέγερση.

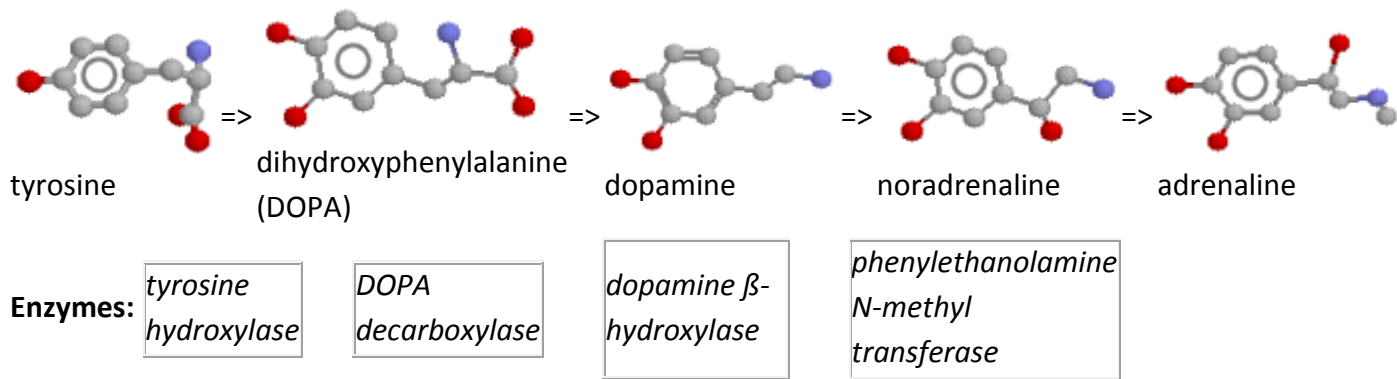


Αδρενεργικός μεταβιβαστής είναι και η αδρεναλίνη, αλλά αυτή δεν απελευθερώνεται από τις συμπαθητικές νευρικές απολήξεις όπως η ΝΑ. Η αδρεναλίνη συντίθεται και αποθηκεύεται στο μυελό των επινεφριδίων, απ' όπου απελευθερώνεται στην κυκλοφορία σε κατάσταση ανάγκης ή stress και φθάνει σε όργανα και ιστούς,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

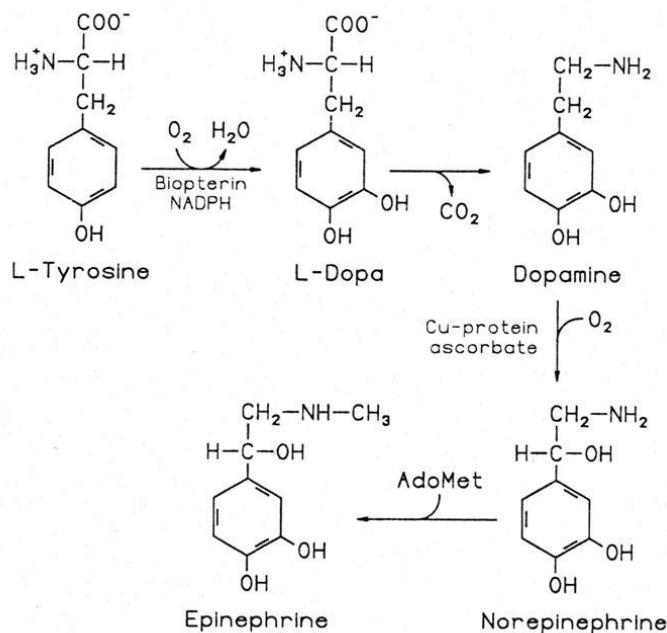
Η ονομασία κατεχολαμίνες για την αδρεναλίνη και την νοραδρεναλίνη οφείλεται στο ότι έχουν αρωματικό σύστημα με δύο υδροξύλια σε ορθο-θέση μεταξύ τους. Στις κατεχολαμίνες συμπεριλαμβάνεται και η ντοπαμίνη, νευρομεταβιβαστής κυρίως στο ΚΝΣ. Η βιοσύνθεση των κατεχολαμινών που φαίνεται σχηματικά παρακάτω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

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



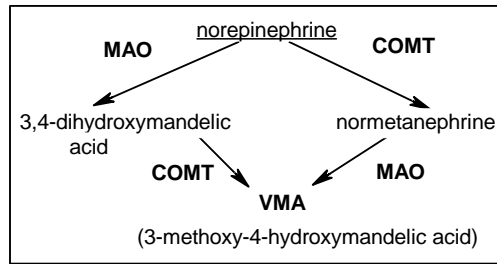


### Biosynthesis of catecholamines



Το πρώτο στάδιο καθορίζει την ταχύτητα της βιοσύνθεσης. Η αντίδραση για τη σύνθεση της ΝΑ γίνεται στο μυελό των επινεφριδίων από την Ν 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 νευρομεταβιβαστές μεταβολίζονται σημαντικά πριν απεκκριθούν, κυρίως από τη μονοαμινοξειδάση (ΜΑΟ) 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).

**Αντενδείκνυνται** 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 Schock 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 αντενδείκνυνται 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** αντενδείκνυνται σε διαβητικούς, λόγω της υπεργλυκαιμικής τους δράσης.

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

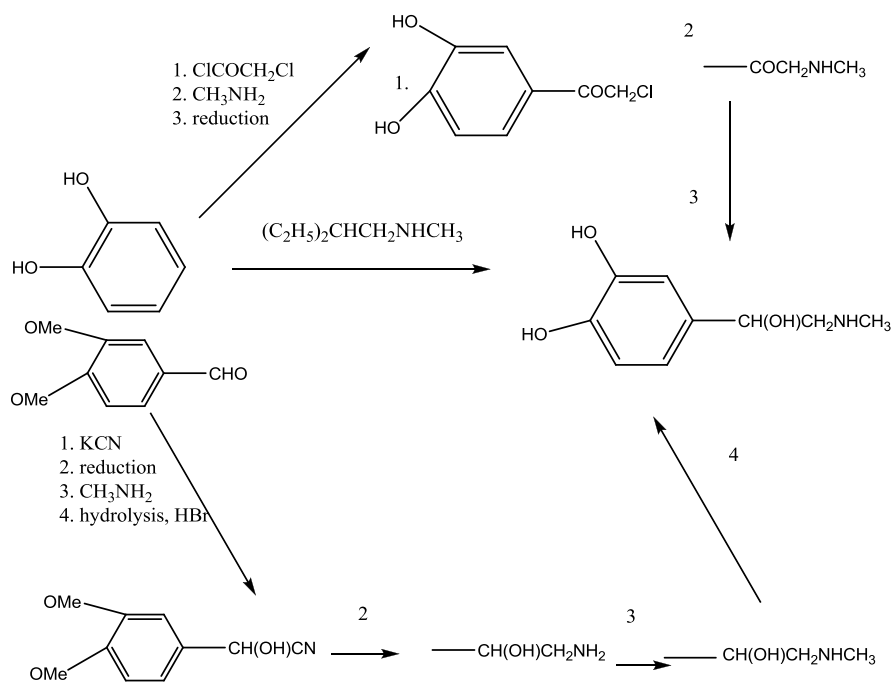
**Παραλαβή** Παραλαμβάνεται από επινεφρίδια (π.χ. βοοειδών) με εκχύλιση με αραιό όξινο διάλυμα. Από το υδατικό διάλυμα, μετά από θέρμανση και κατεργασία με αιθανόλη, απομακρύνονται τα αδρανή συστατικά. Η αδρεναλίνη καταβυθίζεται με αμμωνία, η οποία παραπέρα καθαρίζεται με επαναδιάλυση σε οξύ και νέα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

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

**Ιδιότητες** Λευκή, μικροκρυσταλλική σκόνη, άοσμη, με έκθεση σε φως και αέρα μαυρίζει. Διαλύεται σε νερό και αιθανόλη, πρακτικά αδιάλυτη σε αιθέρα και χλωροφόρμιο. Διαλύματά της είναι σταθερά σε ρυθμιστικό pH 4,2 με προσθήκη αντιοξειδωτικού (π.χ. 1% Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> ή ασκορβικό οξύ).

### **Ποσοτικός Προσδιορισμός**

- με άνυδρη ογκομέτρηση με 0,1 N HClO<sub>4</sub>
- Φασματοφωτομετρικά (υv), λ 280 nm (διάλυμα σε 0,1 N HCl)
- Φθοροφωτομετρικά.



**Δράση-Χρήση** Κατέχει δράση **α**, **β1** και **β2** 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 (υποδόρια ένεση ή αεροσόλη), σοβαρών αλλεργικών κρίσεων και αναφυλακτικού shock (αργή ενδοφλέβια έγχυση) λόγω της δράσης της στους β2 υποδοχείς

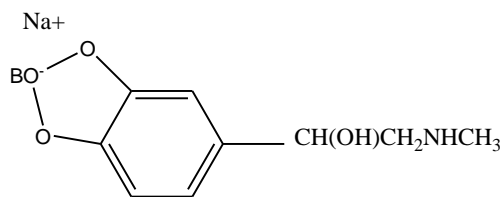
- Σε χειρουργικές επεμβάσεις (αυτί, ρινοφάρυγγας) χορηγούμενη τοπικά προκαλεί αγγειοσυστολή.

- Τοπικά σε ρινορραγίες.

- Αν και δεν εισέρχεται εύκολα στο μάτι, σε σχετικά μεγάλες δόσεις μπορεί να χορηγηθεί τοπικά στη θεραπεία του γλαυκώματος.

- Για να αυξήσει τη διάρκεια δράσης τοπικών αναισθητικών.

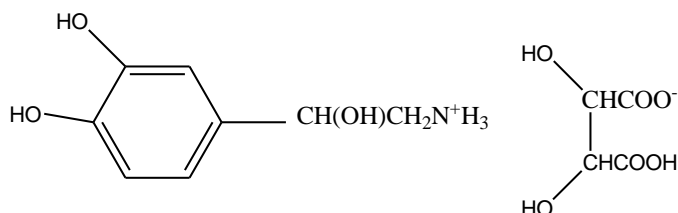
Χορηγούμενη από το στόμα, υφίσταται τη δράση της MAO και της COMT και συζεύγνυται κατά τη διάβασή της από το ήπαρ. Γιαυτό δεν δρα από το στόμα. **Χορήγηση** Μπορεί να γίνει με τη μορφή υδροχλωρικού, θεικού ή άλλου άλατος. Με βορικό οξύ σε ουδέτερο ή ελαφρά αλκαλικό περιβάλλον δίνει ευδιάλυτο σύμπλοκο σταθερό σε ουδέτερο pH που χρησιμοποιείται σαν οφθαλμικό διάλυμα στη θεραπεία του γλαυκώματος. Υπό την επίδραση του δακρυϊκού υγρού δίσταται αμέσως σε αδρεναλίνη.



**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.

**Ιδιότητες** Το όξινο τρυγικό άλας είναι λευκή, κρυσταλλική, άοσμη σκόνη, στ. 98-104°. Με έκθεση στον αέρα και στο φως σκουραίνει. Υδατικά διαλύματά του είναι όξινα (pH 3,5). Διαλύεται στο νερό και λιγότερο στην αιθανόλη, πρακτικά αδιάλυτο σε χλωροφόρμιο και αιθέρα.

### Ποσοτικός Προσδιορισμός

- με άνυδρη ογκομέτρηση με 0,1 N HClO<sub>4</sub>
- Φασματοφωτομετρικά (υν), λ 280 nm (διάλυμα σε 0,1 N HCl)
- Φθοροφωτομετρικά.

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

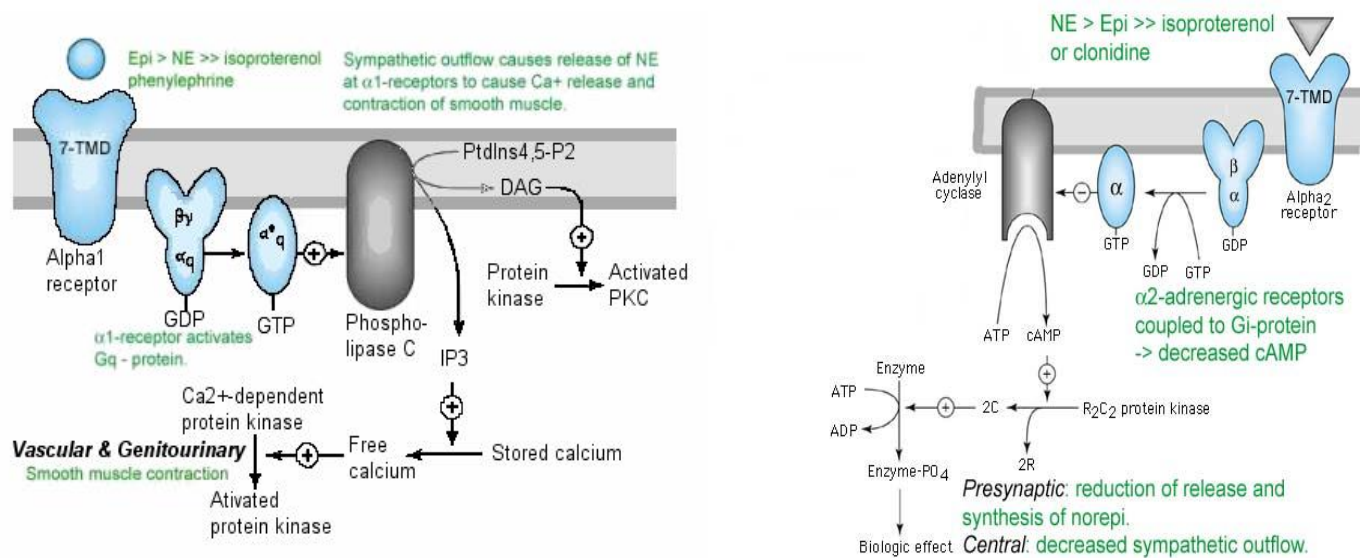
Η νοραδρεναλίνη είναι ισχυρός **α** και **β**<sub>1</sub> αγωνιστής με ασθενή **β**<sub>2</sub> αγωνιστική ικανότητα. Χρησιμοποιείται κυρίως:

- για τις **α** αγωνιστικές της ιδιότητες, με κύρια χρήση στη διατήρηση της αρτηριακής πίεσης σε οξείες υποτασικές καταστάσεις προερχόμενες από χειρουργικό ή μη τραύμα, κεντρική αγγειοκινητική καταστολή ή αιμορραγία. Προτιμάται σε αφαίρεση φαιοχρωμοκυτώματος -όγκος στο μυελό των

επινεφριδίων- για να εμποδίσει την καταστροφική πτώση της πίεσης που διαφορετικά επέρχεται μετά την αφαίρεση του όγκου.

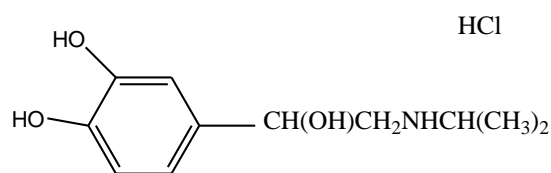
- Η νοραδρεναλίνη μειώνει την ενδοφθάλμια πίεση στο γλαύκωμα **ευρείας γωνίας** προκαλώντας μειωμένη παραγωγή ενδοφθάλμιου υγρού καθώς και αυξημένη παροχέτευσή του.

### Χορήγηση Ενδοφλέβια έγχυση



### 3) Υδροχλωρική Ισοπροτερενόλη ή Ισοπρεναλίνη

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



**Ιδιότητες** Το άλας είναι λευκή, άοσμη, ελαφρά πικρή, κρυσταλλική σκόνη, σταδιακά σκουραίνει με έκθεση σε αέρα και φως, σ.τ. 165 Διαλύεται σε νερό και αιθανόλη, αδιάλυτη σε χλωροφόρμιο και αιθέρα.

### Ποσοτικός Προσδιορισμός

- Φασματοφωτομετρικά ( $\nu\nu$ ),  $\lambda$  280nm (διάλυμα σε νερό).
- Ανυδρη ογκομέτρηση με 0,1 N HClO<sub>4</sub>

**Δράση-Χρήση** Η ισοπροτερενόλη είναι ισχυρός  $\beta$ -αδρενεργικός αγωνιστής, χωρίς πρακτικά επίδραση στους  $\alpha$  υποδοχείς. Επειδή δεν είναι εκλεκτική για τους  $\beta_1$  ή  $\beta_2$  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).

- Ενδοφλέβια, στην αγωγή schock

-Σε περιπτώσεις κοιλιακής βραδυκαρδίας. Εδώ έχει αντικατασταθεί από περισσότερο εκλεκτικά συμπαθομιμητικά.

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-O-μεθυλο-ισοπρεναλίνη, που αποκλείει ελαφρά τους β υποδοχείς. Αδρανοποιείται με μετατροπή της σε θειικό 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)

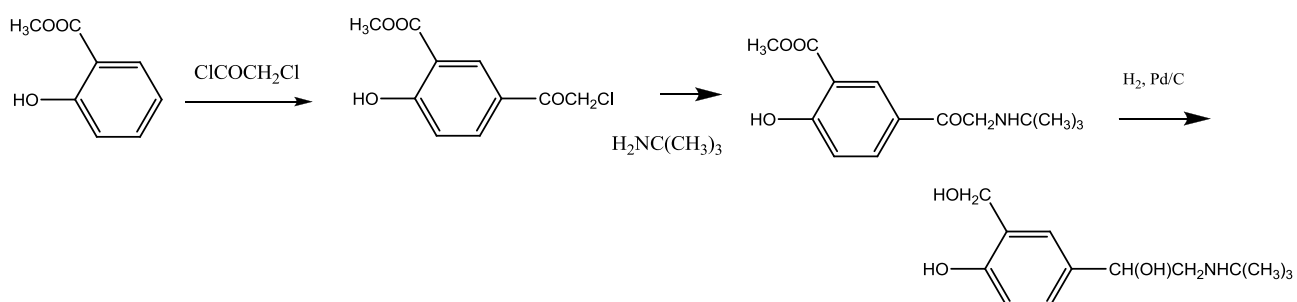
#### **4) Σαλβουταμόλη (Αλβουταμόλη, Αλβουτερόλη)**

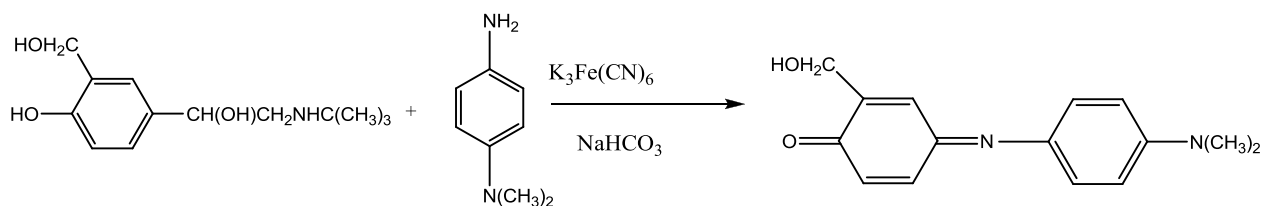
**Σύνθεση** Από το σαλικυλικό μεθυλεστέρα

**Ιδιότητες** Λευκή, κρυσταλλική, άοσμη, σχεδόν άγευστη σκόνη, σ.τ. 156°. Διαλύεται στην αιθανόλη, λιγότερο στο νερό, σχεδόν αδιάλυτη στον αιθέρα.

#### **Ποσοτικός Προσδιορισμός**

- Άνυδρη ογκομέτρηση με 0,1 N HClO<sub>4</sub>
- Χρωματομετρικά (605 nm μετά από αντίδραση με διμεθυλο-π-φαινυλενοδιαμίνη και παρουσία σιδηροκυανιούχου καλίου)





**Δράση-Χρήση** Χρησιμοποιείται σαν βρογχοδιασταλτικό και είναι εξ ίσου δραστική με την ισοπροτερενόλη. Πλεονεκτεί διότι ότι 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.

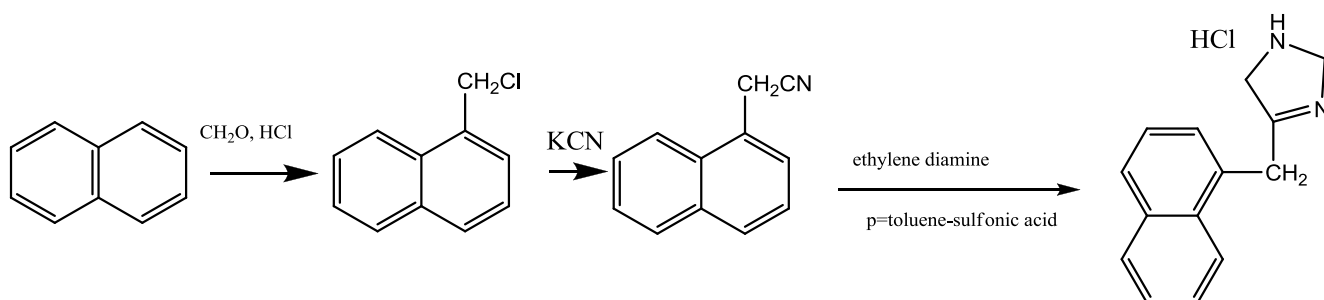
**5) Υδροχλωρική Ναφαζολίνη** (Μονοϋδροχλωρικό) 2-(1-ναφθυλομεθυλο)-2-ιμιδαζολίνιο.

**Ιδιότητες** Το άλας είναι λευκή, κρυσταλλική, άοσμη και πικρή σκόνη, ευδιάλυτη σε νερό και αιθανόλη, δυσδιάλυτη στο χλωροφόρμιο, πρακτικά αδιάλυτη στον αιθέρα.

#### **Ποσοτικός Προσδιορισμός**

- Με προσδιορισμό αζώτου Kjeldahl. Σύντηξη με θειικό οξύ παρουσία θειικού νατρίου ή καλίου, HgO μετατροπή σε θειικό αμμώνιο, αλκαλική υδρόλυση του άλατος που δίνει αμμωνία με απόσταξη. Η αμμωνία ογκομετρείται με περίσσεια προτύπου οξέος που επανογκομετρείται με πρότυπη βάση.
- Φασματοφωτομετρικά υν σε λ 271, 281, 288, 291 nm (διάλυμα σε 0,1 N HCl).

#### **Σύνθεση**



**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.

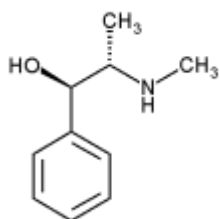
**Προσοχή** στην παρατεταμένη χρήση γιατί μπορεί να έχει αντίθετο αποτέλεσμα: συμφόρηση και χημική ρινίτιδα, φαινόμενα που εξαφανίζονται με διακοπή της χορήγησης.



**Ανεπιθύμητες ενέργειες:** εφίδρωση, βραδυκαρδία, υπέρταση, και μερικές φορές καταστολή.

**Χορήγηση** Σταγόνες διαλύματος τοπικά στο ρινικό βλεννογόνο και στον επιπεφυκότα.

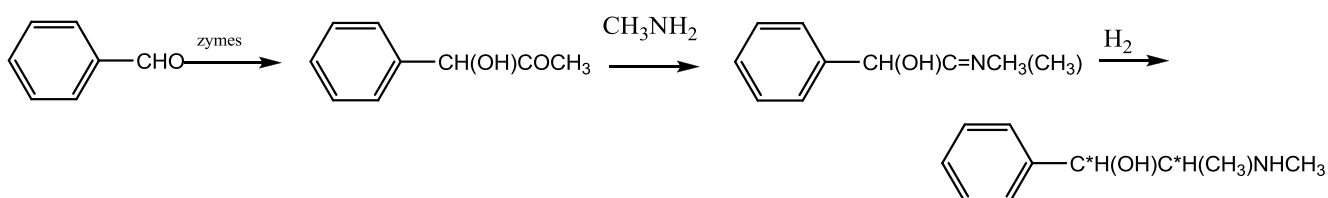
**6) Εφεδρίνη** (-)-Ερυθρο-α- 1 -μεθυλαμινο)αιθυλο]βενζυλική αλκοόλη



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:



**Ιδιότητες** Μαλακό, άχρωμο στερεό ή λευκοί κρύσταλλοι, σ.τ. 33-40°, ανάλογα με την περιεχόμενη υγρασία, διαλυτή σε αιθανόλη, νερό, χλωροφόρμιο και αιθέρα. Εκτιθέμενο στην ατμόσφαιρα βαθμιαία αποσυντίθεται.

**Ποσοτικός Προσδιορισμός**

- Άνυδρη ογκομέτρηση με 0,1N HClO<sub>4</sub>.
- Φασματοφωτομετρικά υν σε λ 257 nm.

**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 σφικκτήρων 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 νευρομυικές 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).

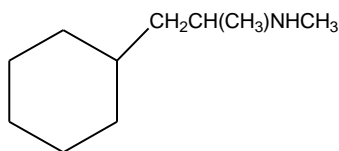
Η εφεδρίνη δεν υφίσταται τη δράση της MAO και είναι αποτελεσματική χορηγούμενη από το στόμα.

**Ανεπιθύμητες ενέργειες** ταχυκαρδία, αϋπνία, νευρικότητα, πονοκέφαλος, ναυτία.

**Χορήγηση** Σαν οφθαλμικό διάλυμα τοπικά.

### **Αλειφατικές αμίνες με αδρενεργική δράση**

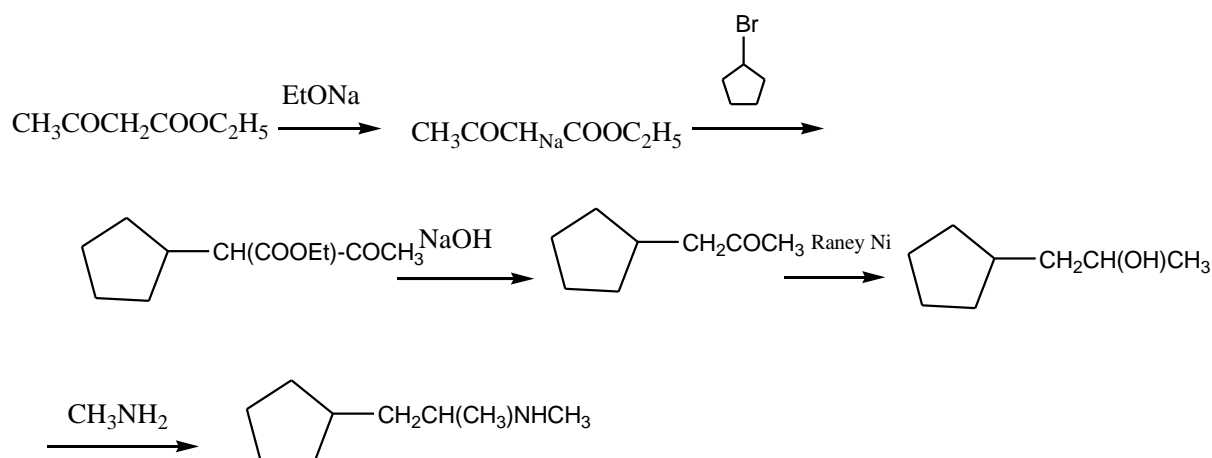
**7) Υδροχλωρική Κυκλοπενταναμίνη** (Υδροχλωρικό) 1 -κυκλοπεντυλο-2-μεθυλαμινο-προπάνιο



**Το κυκλοεξυλο-ανάλογο (ή προπυλο-εφεδρίνη)** είναι επίσης αλειφατική αμίνη με αδρενεργική δράση

**Ιδιότητες** (Το άλας) Λευκή, κρυσταλλική σκόνη, σ.τ. 115-117°, ευδιάλυτη σε νερό και αιθανόλη. Διαλύεται επίσης σε χλωροφόρμιο και βενζόλιο, πρακτικά δυσδιάλυτη στον αιθέρα.

## Σύνθεση



**Ποσοτικός Προσδιορισμός** Άνυδρη ογκομέτρηση με 0,1 N HClO<sub>4</sub>

**Δράση-Χρήσεις** Είναι συμπαθομιμητικό που δρα έμμεσα και παρουσιάζει ασθενή **α** και **β** αγωνιστική δράση. Προκαλεί αγγειοσυστολή και αύξηση της πίεσης, χωρίς σημαντική επίδραση στην καρδιά ή στο ΚΝΣ. Προκαλεί επίσης χάλαση των βρόγχων και του εντέρου.

Χρησιμοποιήθηκε για να διατηρήσει την αρτηριακή πίεση κυρίως κατά τη διάρκεια χειρουργικών επεμβάσεων. Πρέπει να αποφεύγεται η πολύ συχνή χρήση γιατί μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες όπως αύξηση της πίεσης, νευρικότητα, ναυτία και ζάλη ιδιαίτερα όταν εφαρμόζεται τοπικά για ρινική αποσυμφόρηση.

**Χορήγηση** Υπό μορφή διαλύματος για ρινική αποσυμφόρηση και από το στόμα

### 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 αμινοομάδα. 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

- Φαιραιθυλαμινικά 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

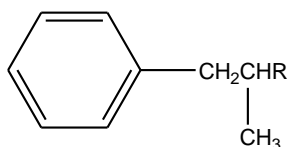
Η φύση του υποκαταστάτη του αζώτου καθορίζει την εκλεκτικότητα αν αυτό δηλαδή θα δράσει στους α ή στους β υποδοχείς εφόσον βέβαια είναι ένα παράγωγο β-φαιραιθυλαμίνης και έχει τα απαραίτητα δομικά χαρακτηριστικά για άμεση συμπαθομμητική δράση. Όσο ο όγκος του υποκαταστάτη του N αυξάνεται, η δράση στους 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 = -NH<sub>2</sub> Αμφεταμίνη, Δεξτραμφεταμίνη

R = -NH Μεθαμφεταμίνη

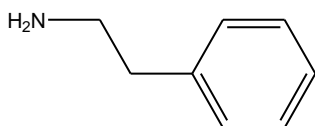
R = N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>Ph Βενζυλαμφεταμίνη

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 ανορεξιογόνο 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 δραστικότητα.
- 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 ανοτοχή, 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 :

#### **1. Φάρμακα που αναστέλλουν τη σύνθεση, την αποθήκευση και την απελευθέρωση των κατεχολαμινών.**

Οι ενώσεις αυτές αποκλείουν τους αδρενεργικούς νευρώνες, χωρίς να εμποδίζουν τη δράση των άμεσων συμπαθομιμητικών αμινών που φθάνουν στην κυκλοφορία από εξωγενείς πηγές. Επίσης εδώ περιλαμβάνονται α). ενώσεις που εξαντλούν τα αποθέματα των κατεχολαμινών, π.χ. **ρεζεργίνη**, β). ενώσεις που δρουν σαν ψευδείς νευρομεταβιβαστές π.χ. **α-μεθυλο-DOPA**, γ). ενώσεις που εμποδίζουν την απελευθέρωση κατεχολαμινών, π.χ. **(βρωμιούχο) βρετύλιο, γουανεθιδίνη**, δ). ενώσεις που καταστρέφουν τα συμπαθητικά νεύρα, π.χ. **6-υδροξυ-ντοπαμίνη**.

#### **2. Φάρμακα που αποκλείουν τους αδρενεργικούς υποδοχείς.**

Οι ενώσεις αυτές αναστέλλουν και τη δραστηριότητα και τη δράση των συμπαθομιμητικών που εισέρχονται στην κυκλοφορία. Υποδιαιρούνται σε:

- α). ενώσεις που αποκλείουν τους **α** υποδοχείς και
- β). ενώσεις που αποκλείουν τους **β** υποδοχείς, και ειδικότερα που αποκλείουν εκλεκτικά τους **β1** ή τους **β2** υποδοχείς.

### **Ανταγωνιστές των α υποδοχέων**

Έχουν ικανοποιητική συγγένεια με τους **α υποδοχείς**, στερούνται όμως εσωτερικής δραστηριότητας. Επειδή οι **α** υποδοχείς δεν φαίνεται να έχουν μεγάλες δομικές και στερεοχημικές απαιτήσεις, οι ανταγωνιστές των α υποδοχέων είναι ενώσεις διάφορης δομής.

**Οι α ανταγωνιστές κατατάσσονται στις παρακάτω ομάδες:**

- 1) β-Αλογονο-αλκυλαμίνες
- 2) Ιμιδαζολίνια.
- 3) Αλκαλοειδή της ερυσιβώδους όλυρας.
- 4) Αλκαλοειδή της υοχιμβίνης.
- 5) Βενζοδιοξάνια.

Οι θεραπευτικές τους εφαρμογές βασίζονται στη αναστροφή της απόκρισης που λαμβάνεται κατά τη διέγερση των α αδρενεργικών υποδοχέων.

**Κύρια χρήση τους είναι στην αγωγή της υπέρτασης** (εμποδίζουν περιφερική αγγειοσυστολή).

**Μειονεκτήματα** που περιορίζουν την ευρύτερη χρήση τους είναι

- α) η αντανακλαστική ταχυκαρδία που ακολουθεί τη μείωση της πίεσης του αίματος, και
- β) η έλλειψη εκλεκτικότητας αρκετών από τους α ανταγωνιστές μεταξύ α1 και α2 υποδοχέων. Για παράδειγμα τα φάρμακα αυτά αυξάνουν την απελευθέρωση της νοραδρεναλίνης, λόγω αποκλεισμού και των προσυναπτικών α2 υποδοχέων με αποτέλεσμα επίταση της ταχυκαρδίας.
- η μικρή διάρκεια δράσης,
- η ελλιπής απορρόφηση από τον γαστρεντερικό σωλήνα,
- η δράση και σε άλλους υποδοχείς και
- η προκαλούμενη ορθοστατική υπόταση,

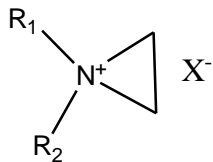
φαινόμενα που παρατηρούνται κατά τη χορήγηση ορισμένων α ανταγωνιστών.

### **1)β-Αλογονο-αλκυλαμίνες**

Οι ενώσεις αυτές δρουν σαν αλκυλιωτικά μέσα, αλκυλιώνοντας τον υποδοχέα και έχουν τον γενικό τύπο:



όπου  $R_1$  = αρακυλο-ομάδα (π.χ. βενζύλιο, φαιναιθύλιο), φαινοξυ-αλκυλο-ομάδα,  $R_2$  = αλκύλιο, αλκενύλιο, αρυλαλκύλιο, κ.λ.π.,  $X$  : Αλογόνο (ή όξινη θειική εστερική ομάδα).



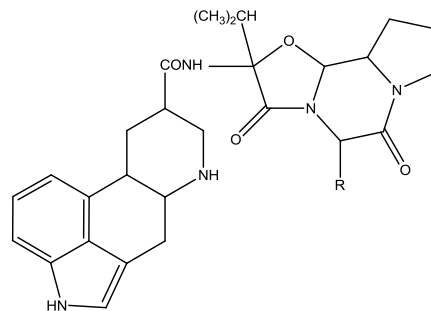
Οι β-αλογο-αλκυλαμίνες είναι μη αντιστρεπτοί ανταγωνιστές έχουν μεγάλη διάρκεια δράσης που δεν αναστρέφεται με νοραδρεναλίνη. Η σταθερή σύνδεση με τον υποδοχέα οφείλεται στο σχηματισμό ενδιάμεσου ιόντος αζιριδινίου, το οποίο, σαν ισχυρό ηλεκτρονιόφιλο, αντιδρά με πυρηνόφιλες ομάδες του υποδοχέα, με σχηματισμό ομοιοπολικού δεσμού φαρμάκου-υποδοχέα. Μεταξύ των ενώσεων αυτών παρατηρούνται στη δράση ποσοτικές μάλλον (και όχι ποιοτικές) διαφορές. Η φύση των ομάδων  $R_1$  και  $R_2$  συνεισφέρει στη μετάβαση του φαρμάκου στην περιοχή του υποδοχέα, και μετά την αλληλεπίδραση φαρμάκου-υποδοχέα συνεισφέρει στη στερεοχημική παρεμπόδιση της προσέγγισης των κατεχολαμινών στον υποδοχέα.

## 2) Ιμιδαζολίνη

Οι ενώσεις αυτές έχουν δομική ομοιότητα με ορισμένους  $\alpha$  αγωνιστές (π.χ. ναφαζολίνη) και είναι αντιστρεπτοί  $\alpha$ -αδρενεργικοί ανταγωνιστές. Χρησιμοποιούνται κυρίως στον έλεγχο της υπέρτασης και μερικές όπως η φαιτολαμίνη) στην αγωγή της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας.

## 3) Αλκαλοειδή της ερυσιβώδους όλυρας

Τα αλκαλοειδή της ερυσιβώδους όλυρας (το σκληρώτιο δηλαδή του μύκητα *claviceps purpurea*) αποκλείουν τη δράση της αδρεναλίνης που βρίσκεται στην κυκλοφορία και την απόκριση σε διέγερση συμπαθητικών νεύρων.



Διωδροεργοκορνίνη  $R = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$

Διωδροεργοκρυπτίνη,  $R = \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$

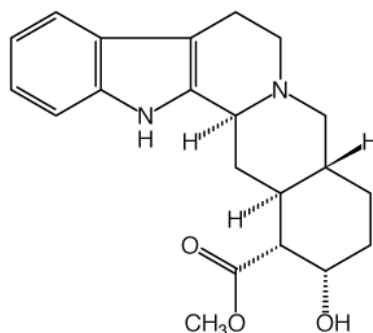
Διωδροεργοκριστίνη  $R = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$

Τα καθαρά, κρυσταλλικά, φυσικά αλκαλοειδή στερούνται αδρενολυτικής δράσης. Τα υδρογονωμένα προϊόντα από την υδρογόνωση του δεσμού 9,10 στην ομάδα της εργοτοξίνης, είναι τα μόνα που βρίσκουν κλινική χρήση σαν αδρενολυτικά σε αποφρακτικές παθήσεις των περιφερικών αγγείων, και σε παθήσεις των εγκεφαλικών αγγείων λόγω γήρατος.



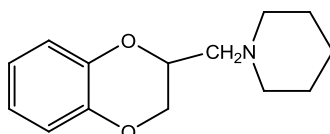
#### 4) Αλκαλοειδή της Υοχιμβίνης

Οι ενώσεις περιέχουν ινδολικό σύστημα στο μόριο τους. Παρά το γεγονός ότι η ανταγωνιστική δράση της υοχιμβίνης και των συγγενών της ενώσεων (επί των  $\alpha$  - αδρενεργικών υποδοχέων) είναι γνωστή από το 1925, οι ενώσεις αυτές δεν βρίσκουν θεραπευτική χρήση, λόγω της διεγερτικής δράσης τους στο ΚΝΣ.



#### 5) Βενζοδιοξάνια

Ενώσεις αυτού του τύπου, όπως το πιπεροξάνιο, αποκλείουν αντιστρεπτά τους  $\alpha$  υποδοχείς.



#### Ανταγωνιστές των $\beta$ Υποδοχέων-Σχέσεις δομής δράσης

Η Διχλωροϊσοπροτερενόλη ήταν ο πρώτος συνθετικός  $\beta$  ανταγωνιστής. Σχεδόν όλοι οι  $\beta$  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 CH<sub>2</sub> ή NCH<sub>3</sub>.

- 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  $\beta$  ανταγωνιστικής δράσης.
- Οι στερεοχημικές απαιτήσεις για συγγένεια με τους  $\beta$  υποδοχείς είναι αρκετά αυστηρές.  $\beta$ -Ανταγωνιστική δράση έχουν κυρίως τα D(-) ισομερή και στις δύο σειρές ενώσεων. Μεταξύ των  $\alpha$ -αλκυλο-φαιναιθανολαμινών, τα ερυθρο (RS) ισομερή είναι τα δραστικότερα.

Κυριότερες θεραπευτικές χρήσεις των  $\beta$ -ανταγωνιστών είναι οι παρακάτω:

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

Το γεγονός ότι οι  $\beta$  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  $\beta_1$  υποδοχείς της καρδιάς χωρίς να επηρεάζουν τους  $\beta_2$  υποδοχείς των βρόγχων. Στην πραγματικότητα αυτό οφείλεται στη λιποφιλικότητα των ενώσεων που οδηγεί σε ανισότιμη κατανομή τους στους διάφορους ιστούς. Οι **καρδιοεκλεκτικοί  $\beta$**  ανταγωνιστές είναι οι περισσότερο υδρόφιλες ενώσεις. Σε περιπτώσεις βρογχικού άσθματος αντενδείκνυνται  $\beta$  ανταγωνιστές.

Η σταθεροποίηση των μεμβρανών που προκαλούν αρκετοί  $\beta$  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.

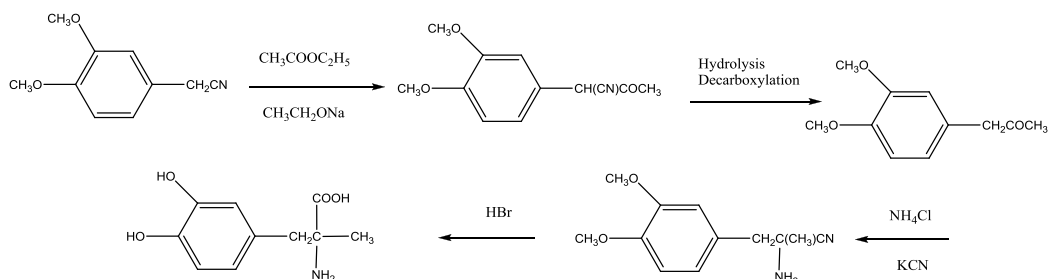
### **1) $\alpha$ -Μεθυλο-DOPA** (-)-3-(3,4-διυδροξυφαινυλο)-2-μεθυλο-αλανίνη

**Ιδιότητες** Άσπρη ή υποκίτρινη άοσμη σκόνη, σ.τ. 290°. Διαλύεται σε αραιό υδροχλωρικό οξύ, λίγο διαλυτή σε νερό και αιθανόλη, πρακτικά αδιάλυτη στον αιθέρα.

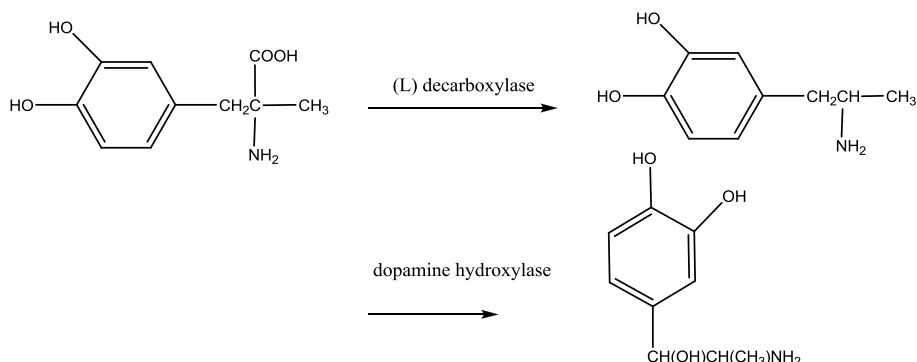
#### **Ποσοτικός Προσδιορισμός**

- Άνυδρη ογκομέτρηση με 0,1 N HClO<sub>4</sub>
- Φασματοφωτομετρικά (υν), σε  $\lambda$  280 nm (διάλυμα σε 0,1 N HCl).

### Σύνθεση:



**Δράση-Χρήση** Η δράση της οφείλεται στη μετατροπή της σε  **$\alpha$ -μεθυλο-ντοπαμίνη**, και τελικά σε  **$\alpha$ -μεθυλο-νοραδρεναλίνη** στους αδρενεργικούς νευρώνες στο ΚΝΣ, όπου και συγκεντρώνεται στα αποθηκευτικά κυστίδια. Από τα αποθηκευτικά κυστίδια (όπως φαίνεται στο σχήμα) απελευθερώνεται η  **$\alpha$ -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  $\alpha$ -μεθυλο DOPA

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

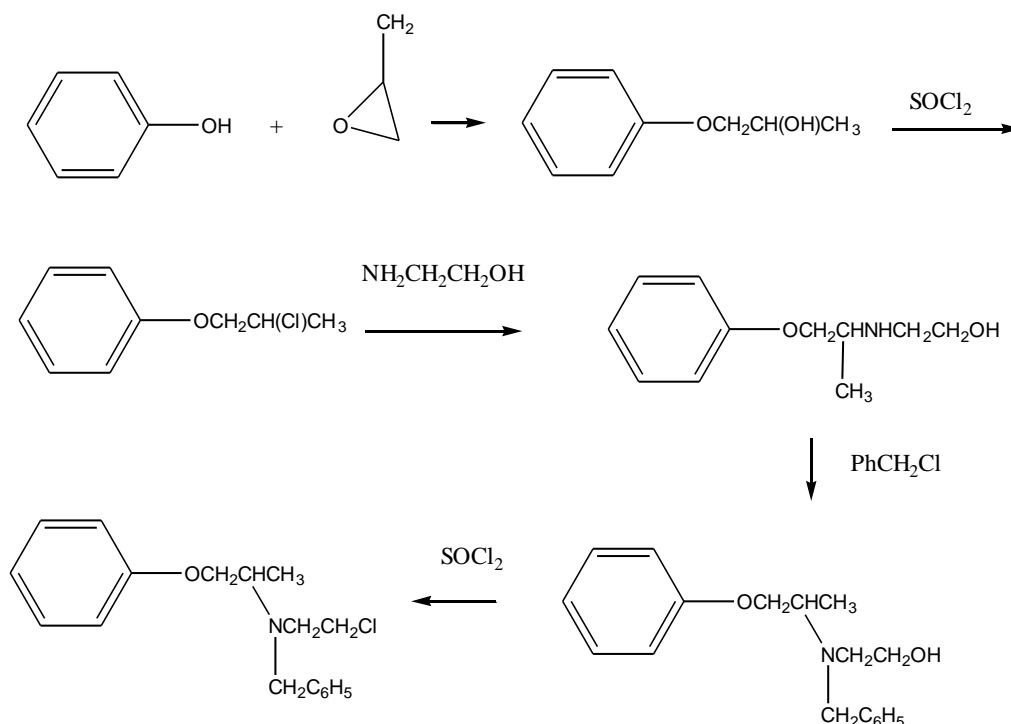
**Αντενδείξεις** σε άτομα με ηπατικές παθήσεις και ευαισθησία στο φάρμακο αυτό.

**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



**Ιδιότητες** Το υδροχλωρικό άλας είναι λευκή, κρυσταλλική, άοσμη σκόνη, σ.τ. 136-141°, διαλυτή σε χλωροφόρμιο, αιθανόλη, νερό, πολύ δυσδιάλυτη στον αιθέρα.

### Ποσοτικός Προσδιορισμός

- Φασματοφωτομετρικά υν σε  $\lambda$  272 nm με τη μορφή διαλύματος σε χλωροφόρμιο.

**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  $\alpha$ -αδρενεργικό αποκλεισμό. Εκτός της αγγειοδιαστολής παρατηρείται αντανακλαστική ταχυκαρδία, αυξημένη καρδιακή απόδοση και ορθοστατική υπόταση.

Χορηγούμενη από το στόμα είναι το φάρμακο εκλογής στην προεγχειρητική αγωγή ασθενών με φαιοχρωμοκύτωμα και είναι χρήσιμη στην αγωγή περιφερικών αγγειακών παθήσεων (π.χ. σύνδρομο Raynaud), σε shock και σε κρυσπαγήματα. Χρησιμοποιείται για να βελτιώσει την αιμάτωση στους περιφερικούς ιστούς. Σε χαμηλές δόσεις μπορεί να χρησιμοποιηθεί κατά της υπέρτασης.

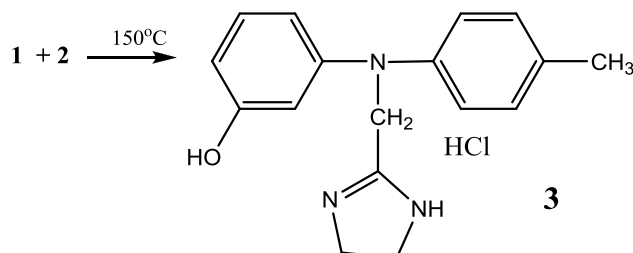
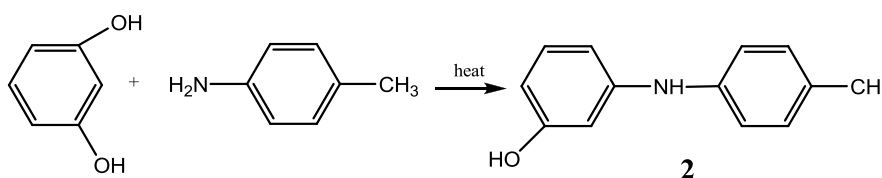
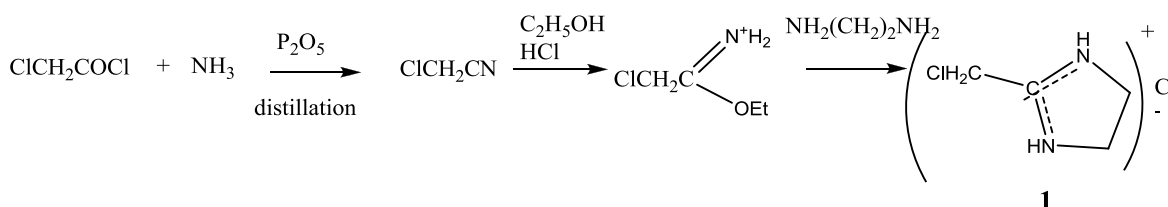
**Αντενδείξεις** Αντενδείκνυται σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, εγκεφαλική ή στεφανιαία αρτηριοσκλήρωση και νεφρική ανεπάρκεια.

**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-ιμιδαζολιν-2-υλομεθυλο)-p-τολουϊδινο]φαινόλη.

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



**Ιδιότητες** Τα άλατα είναι λευκές κρυσταλλικές σκόνες. α) HCl-άλας, σ.τ. 240°, διαλυτό σε νερό, αιθανόλη, δυσδιάλυτο σε αιθέρα και χλωροφόρμιο. β) μεθυλοσουλφονικό άλας, σ.τ. 178°, διαλυτό σε νερό, αιθανόλη, λιγότερο στο χλωροφόρμιο. Λόγω της καλύτερης διαλυτότητας και της μεγαλύτερης σταθερότητας προτιμάται το μεθυλοσουλφονικό αντί του υδροχλωρικού άλατος για παρεντερική χορήγηση.

#### Ποσοτικός Προσδιορισμός

- Προσδιορισμός του αζώτου με την μέθοδο Kjeldahl όπως αναπτύχθηκε προηγουμένα.

**Δράση-Χρήσεις** Η φαιντολαμίνη 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.

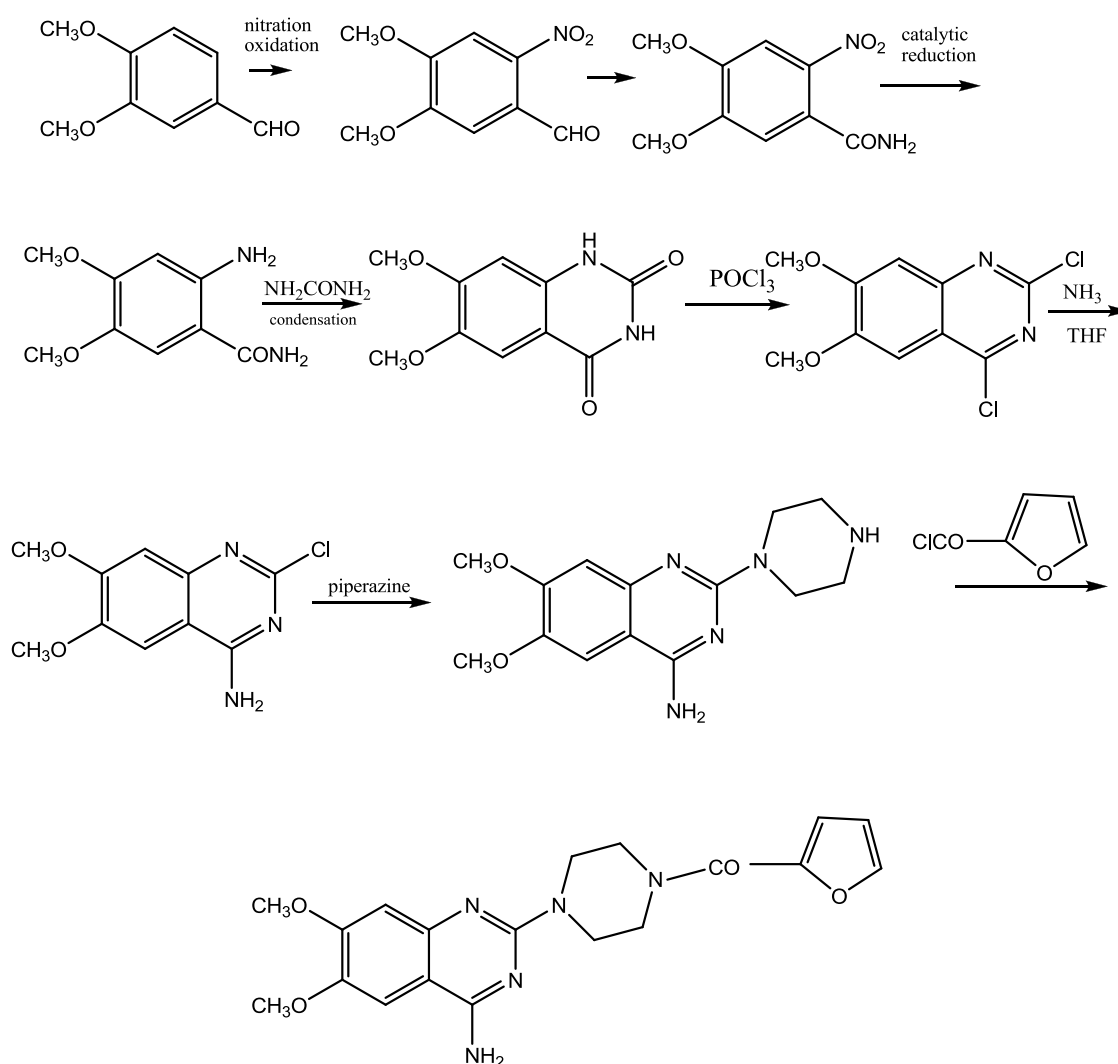
Ανεπιθύμητες ενέργειες είναι οι αναμενόμενες από τον α-αδρενεργικό αποκλεισμό. **Αντενδείξεις** Αντενδείκνυται σε άτομα με ανεπάρκεια στεφανιαίων και έμφραγμα μυοκαρδίου.

**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.

**Ιδιότητες** Το άλας είναι λευκή, κρυσταλλική σκόνη, ευδιάλυτη στην αιθανόλη, λίγο διαλυτή στο νερό.

## Ποσοτικός Προσδιορισμός

- Προσδιορισμός του αζώτου με την μέθοδο Kjeldahl όπως αναπτύχθηκε προηγουμένα.

**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.

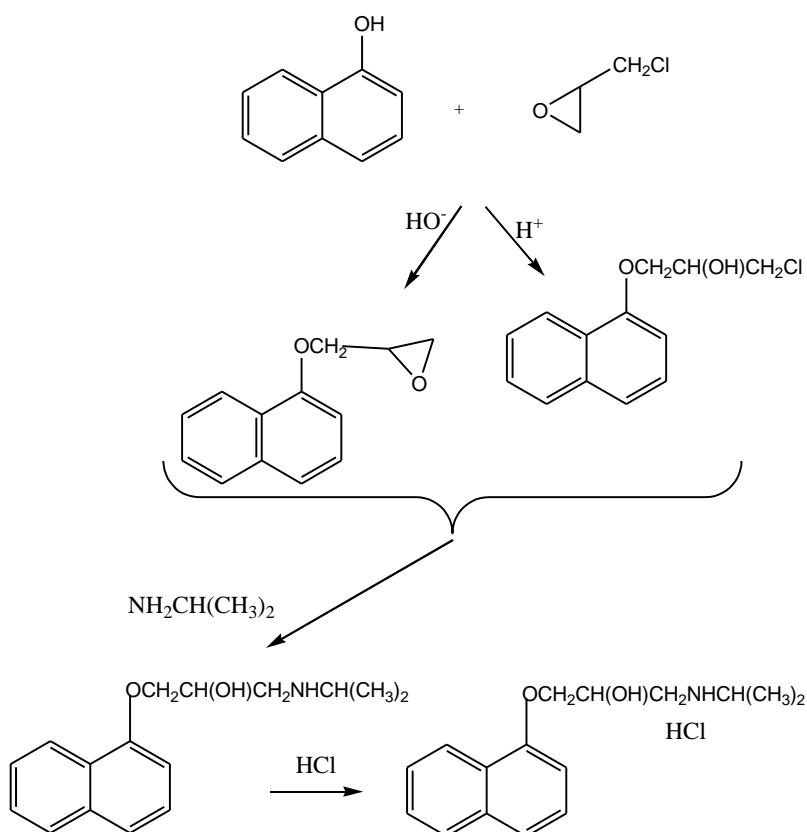
**Ανεπιθύμητες ενέργειες** Παρατηρείται ορθοστατική υπόταση (κυρίως στην αρχή της θεραπείας, αργότερα παρέρχεται, η “επίδραση της πρώτης δόσης”) και σπανιότερα έκτακτες συστολές και ξηροστομία.

**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-απομεθυλιωμένο προϊόν, που αποβάλλεται όπως έχει ή μετά από σύζευξη με γλυκουρονικό οξύ.

## 5). Υδροχλωρική Προπρανολόλη

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

### Σύνθεση



**Ιδιότητες** Το υδροχλωρικό άλας είναι υπόλευκη ή λευκή, κρυσταλλική, άοσμη, πικρή σκόνη, σταθερή σε θέρμανση αλλά ασταθής στο φως, σ.τ. 161°. Διαλυτή σε νερό και αιθανόλη, δυσδιάλυτη στο χλωροφόρμιο, πρακτικά αδιάλυτη στον αιθέρα.

#### **Ποσοτικός Προσδιορισμός**

- Άνυδρη ογκομέτρηση με 0,1 N HClO<sub>4</sub>
- Φασματοφωτομετρικά υν σε λ 290 nm (μεθανολικό διάλυμα).

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

ανταγωνιστής. Λόγω αποκλεισμού των β υποδοχέων της καρδιάς, μειώνει το ρυθμό τη συσταλτικότητά της και την καρδιακή απόδοση. Εφόσον δεν εμφανίζει εκλεκτικότητα για τους β<sub>1</sub> ή β<sub>2</sub> υποδοχείς, αποκλείει και τους β<sub>2</sub> 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 κυρίως στην αγωγή της στηθάγχης, σαν αντιαρρυθμικό και σαν αντιυπερτασικό. Η αντιυπερτασική της δράση αποδίδεται στην ιδιότητά της:

- ✓ να μειώνει την καρδιακή απόδοση και
- ✓ την απελευθέρωση ρενίνης από τους νεφρούς.

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, αλλεργική ρινίτιδα, βραδυκαρδία, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια. Δεν επιτρέπεται απότομη διακοπή της χορήγησης σε ασθενείς με στηθάγχη (πιθανά να προκαλέσει έμφραγμα μυοκαρδίου).

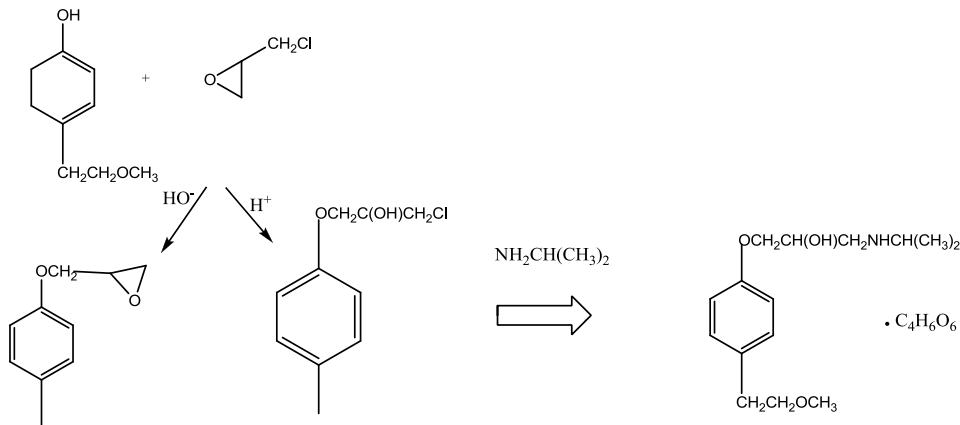
**Ασυμβασιές** Παρουσιάζονται με **τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά** και **υπογλυκαιμικά**.

**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 προπρανολόλη, ξεκινώντας από p-μεθοξυ-αιθυλο-φαινόλη.



**Ιδιότητες** Το τρυγικό άλας είναι λευκή, κρυσταλλική, άοσμη, πικρή σκόνη, σ.τ. 121-122°. Πολύ διαλυτή στο νερό, διαλυτή σε αιθανόλη και χλωροφόρμιο, αδιάλυτη στον αιθέρα.

**Ποσοτικός Προσδιορισμός**

➤ Άνυδρη ογκομέτρηση με 0,1 N HClO<sub>4</sub>.

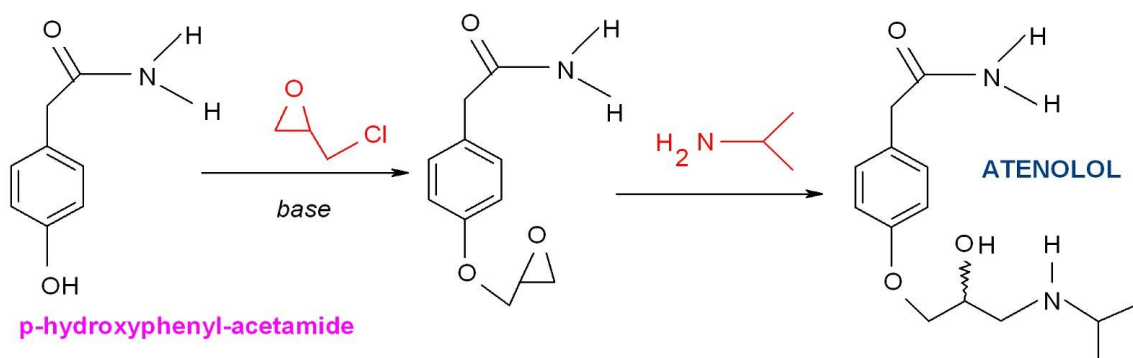
**Δράση-Χρήση** Η μετοπρολόλη είναι εκλεκτικός β<sub>1</sub>- ανταγωνιστής σε χαμηλές δόσεις. Η καρδιοεκλεκτικότητά της σχεδόν χάνεται σε θεραπευτικές δόσεις. Χρησιμοποιείται στην αγωγή της υπέρτασης.

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

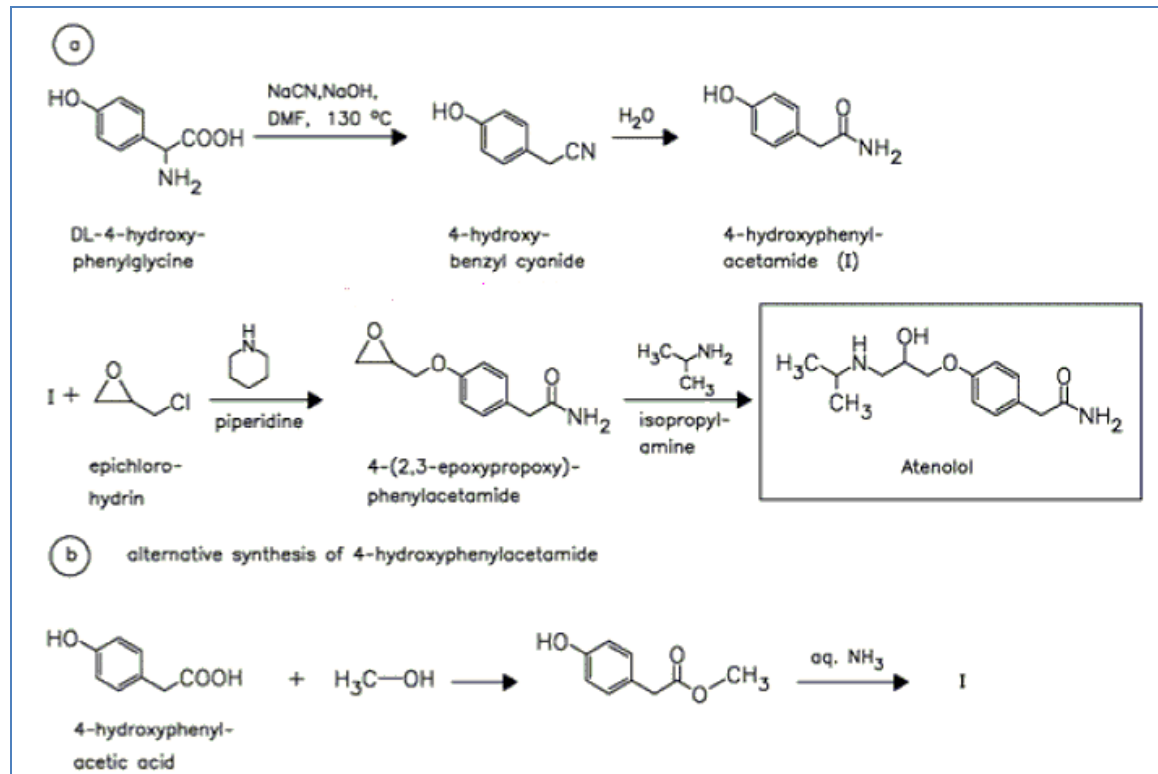
**Αντενδείξεις** Αντενδείκνυται σε άτομα με βρογχικό άσθμα και ισχαιμική καρδιακή ανεπάρκεια. Πρέπει να αποφεύγεται η απότομη διακοπή της χορήγησής της.

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

**Ατενολόλη**



## β1 ανταγωνιστής



## Γ. ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΣΕΡΙΝΟΠΡΩΤΕΑΣΩΝ

### Σερίνοπρωτεάσες

Ως πρωτεάσες ορίζονται τα ένζυμα τα οποία υδρολύουν πρωτεΐνες ή πεπτίδια. Χωρίζονται σε εξωπεπτιδάσες και ενδοπεπτιδάσες. Οι πρώτες υδρολύουν αμινοξέα ένα προς ένα από το τέλος του μορίου, ενώ οι δεύτερες δρουν σε διάφορα σημεία της αλληλουχίας των αμινοξέων του πολυπεπτιδικού υποστρώματος. Τα ένζυμα αυτά συντίθενται συνήθως με τη μορφή ανενεργού ζυμογόνου, γεγονός το οποίο επιτρέπει την προστασία του κυττάρου από κάθε καταστροφικό αποτέλεσμα. Οι πρωτεάσες είναι πραγματικά μια δυνητική απειλή της ακεραιότητας του κυττάρου. Η ενεργοποίηση του ζυμογόνου σε ενεργό ένζυμο είναι μια διαδικασία που περιλαμβάνει μια ομοιοπολική μη αντιστρεπτή τροποποίηση, συνήθως υδρόλυση σε ένα ή περισσότερα σημεία της πολυπεπτιδικής αλυσίδας. Χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι τα πρόδρομα των πρωτεολυτικών ενζύμων που παράγονται στο πάγκρεας και εκκρίνονται μαζί με το παγκρεατικό υγρό.

Υπάρχουν τέσσερις τύποι πρωτεασών που διακρίνονται με βάση τις χημικές ομάδες που είναι υπεύθυνες για την καταλυτική δράση: οι πρωτεάσες σερίνης, οι μεταλλοπρωτεάσες, οι πρωτεάσες κυστεΐνης και οι πρωτεάσες ασπαραγινικού οξέος. Επίσης υπάρχει ένας αριθμός πρωτεασών που είναι άγνωστος ο καταλυτικός μηχανισμός τους και δεν μπορούν να ταξινομηθούν σε κανένα από τους παραπάνω τύπους πρωτεασών. Οι σερίνοπρωτεάσες ονομάζονται έτσι για το πυρηνόφιλο κομμάτι Ser (Σερίνης) και την παρουσία της τριάδας Asp-His-Ser που ονομάζεται «φορτισμένη περιοχή (relay)» ή «καταλυτική τριάδα» που υπάρχει στο ενεργό κέντρο και δρουν όπως περιγράφεται παρακάτω:

α) Η σερίνη και η ιστιδίνη ενώνονται με δεσμό υδρογόνου. Η ιστιδίνη έλκει το πρωτόνιο της σερίνης η οποία αποκτά ισχυρά πυρηνόφιλο χαρακτήρα.

β) Σχηματίζεται ένα σύμπλοκο ενζύμου - υποστρώματος. Η προσβολή γίνεται στον άνθρακα του καρβονυλίου του πεπτιδικού δεσμού.

γ) Γίνεται πυρηνόφιλη υποκατάσταση με σχηματισμό ενός εστερικού δεσμού στη σερίνη και σύγχρονη απελευθέρωση μιας πρωτοταγούς αμίνης η οποία προσλαμβάνει ένα πρωτόνιο από την ιστιδίνη. Αυτό είναι το στάδιο του σχηματισμού του ακυλο-ενζύμου κατά το οποίο συμβαίνει προσωρινή ομοιοπολική τροποποίηση του ενζύμου.

δ) Η επίδραση ενός μορίου νερού διασπά τον εστερικό δεσμό. Παράλληλα το ένζυμο επιστρέφει στην αρχική του μορφή.

### Θρομβίνη

Η θρομβίνη είναι μια σερίνοπρωτεάση της οικογένειας της τρυψίνης το οποίο δρα πρωτεολυτικά. Είναι το ένζυμο που εμπλέκεται στη διαδικασία σχηματισμού θρόμβου. Μετατρέπει το ινωδογόνο σε ινώδες, αλλά συμμετέχει και σε μια άλλη σειρά φυσιολογικών

και παθοφυσιολογικών διαδικασιών, όπως στην πήξη του αίματος, στη φλεγμονή, στις διαδικασίες επιδιόρθωσης ιστών, στην αθηρογένεση, στην καρκινογένεση και την ασθένεια του Alzheimer.

Ο σημαντικός ρόλος της θρομβίνης την κάνει ένα πολύ ελκυστικό στόχο στο σχεδιασμό νέων φαρμάκων για τη θεραπεία των καρδιαγγειακών παθήσεων. Η ανάπτυξη της εκλεκτικότητας, των δραστικών από το στόμα, χαμηλού Μοριακού Βάρους αναστολέων της θρομβίνης έχει γίνει τελευταία αντικείμενο έρευνας για την ανάπτυξη αντιπηκτικών ενώσεων

### **Φυσικής προέλευσης αναστολείς της θρομβίνης**

Είναι μη εκλεκτικοί αναστολείς των σερινοπρωτεασών.

- κυκλικά πεπτίδια που απομονώθηκαν από το θαλάσσιο σφουγγάρι *Theonella swinhoei*
- Τριαμπίνη (Triabin), είναι μια μικρή πρωτεΐνη, αποτελούμενη από 142 αμινοξέα, που απομονώθηκε από το *Triatoma*
- Bothrojaracin, από το δηλητήριο του *Bothrops jararaca*
- το Rhodniim, από το θανατηφόρο ζώφιο *Rhodnius prolixus*

### **Πεπτιδική αναστολείς**

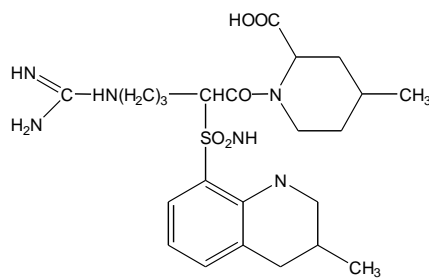
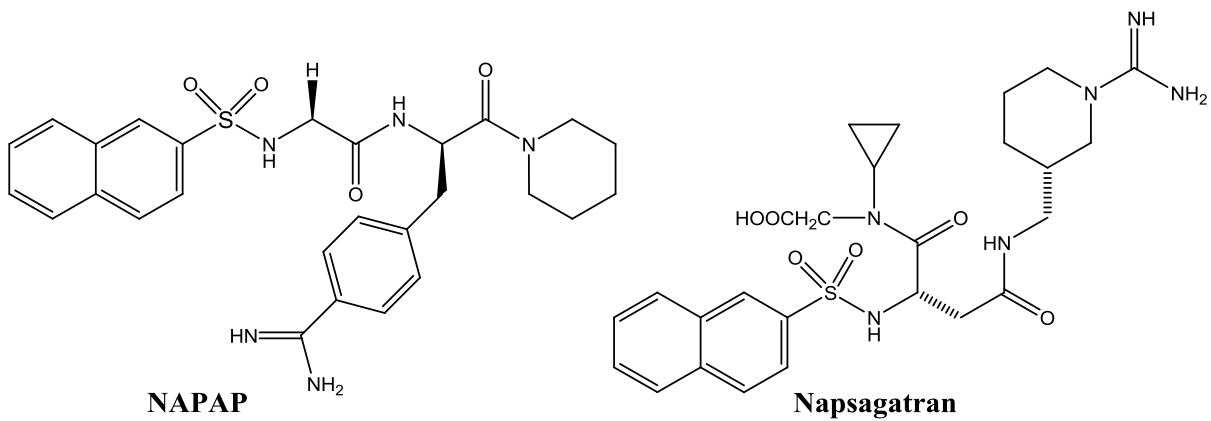
Στην ομάδα αυτή των ενώσεων ανήκουν πολλές ενώσεις με ξεχωριστό ενδιαφέρον στην αναστολή των σερινοπρωτεασών και ιδιαίτερα της θρομβίνης, όπως είναι η Hirudin και το Hirulog.

### **Συνθετικοί Αναστολείς**

#### **Μη ομοιοπολική Αναστολείς**

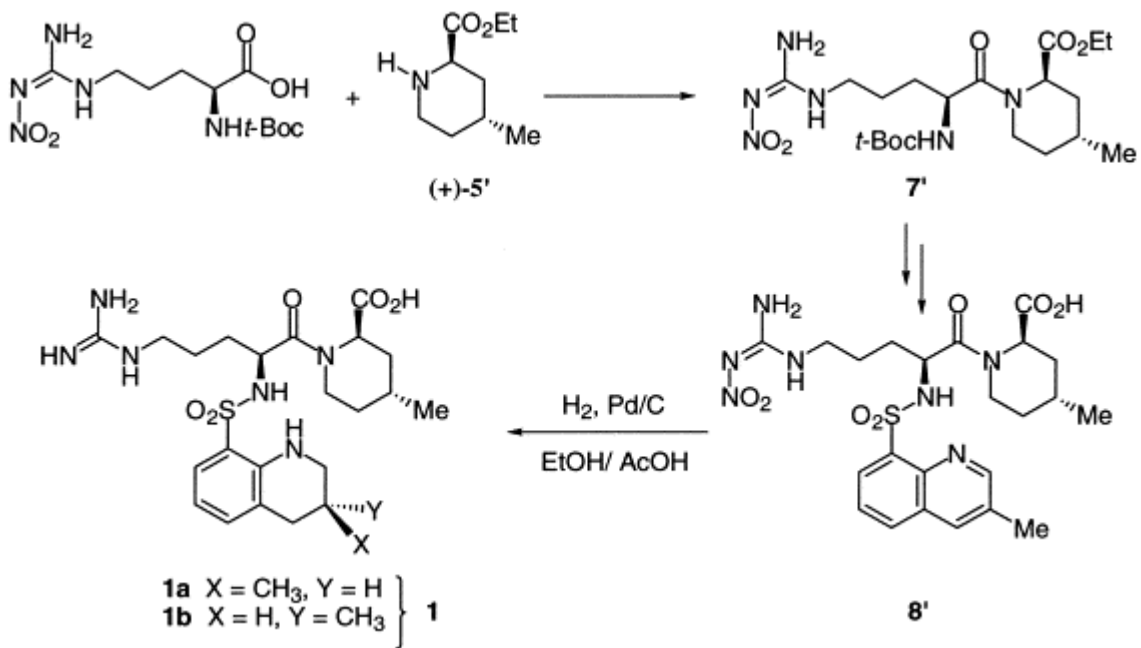
Αποτελέσαν τη βάση για το σχεδιασμό νέων ενώσεων. Αυτοί οι αναστολείς έχουν δείξει μικρή βιοδιαθεσιμότητα κατά την per os χορήγηση και μικρή ημιπερίοδο ζωής στο πλάσμα.

Για τη δράση τους προτείνεται η ενδιάμεση «μεταβατική μορφή», όταν το υπόστρωμα με το πεπτιδο-αμιδικό καρβονύλιο παίρνει την τετραεδρική διαμόρφωση. Αυτό υποτίθεται ότι επιτυγχάνεται όταν το ενεργό υδροξυ-άκρο από τη Ser-195 της θρομβίνης ενώνεται με το καρβονύλιο από το διασπώμενο δεσμό. Μία από τις πρώτες ενώσεις της οικογένειας είναι το **Argatroban** που είναι συνθετικό ανάλογο της αργινίνης και είναι συναγωνιστικός αναστολέας της θρομβίνης, το **NAPAP** και το **Napsagatran**.



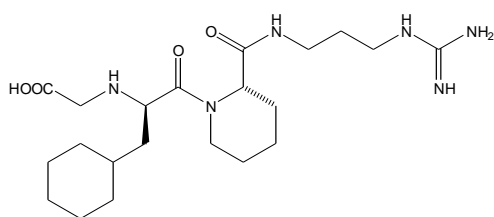
**Argatroban**

Σύνθεση του Argatroban

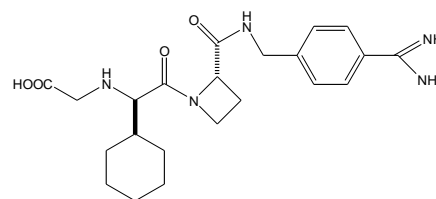


## Τριπεπτιδικοί μη ομοιοπολικοί αναστολείς

Οι ενώσεις αυτής της κατηγορίας αποτελούνται από τρία μέρη που συνδέονται στις ενεργές θέσεις S1-S3 του ενζύμου. Συνήθως περιλαμβάνουν μια βασική αμινική ομάδα στη θέση P1, που ενώνεται στο Asp189 στη συγκεκριμένη θέση και δεν αντιδρά δίνοντας ομοιοπολικό δεσμό με το ενεργό κομμάτι της ομάδας της σερίνης. Παράδειγμα από αυτή την κατηγορία είναι το **Inogatran**. Εμφάνισε υψηλή βιοδιαθεσιμότητα στη χορήγηση per os στους άνδρες αλλά κυρίως στις γυναίκες. Στο συγκεκριμένο μόριο έγιναν κάποιες δομικές διαφοροποιήσεις στις θέσεις P1-P3 με αποτέλεσμα να προκύψει η με καλύτερη βιοδιαθεσιμότητα και δραστικότερη per os **Melagatran**.



**Inogatran**



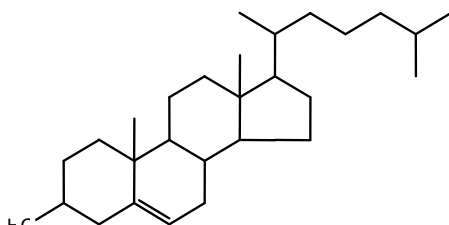
**Melagatran**

## Στατίνες.

Είναι η γενική ονομασία (και κατάληξη) φαρμάκων που ελαττώνουν τη χοληστερόλη (στάσις = σταμάτημα, παρεμπόδιση, από το ίσθημι)

Η **χοληστερόλη** είναι ένα λιπαρό στεροειδές που παράγεται κύρια στο ήπαρ των περισσότερων θηλαστικών και του ανθρώπου.

Αποτελεί **απαραίτητο δομικό στοιχείο** για την σύνθεση των ορμονών και για την κατασκευή και επιδιόρθωση των κυτταρικών τοιχωμάτων (αναπόσπαστο συστατικό των κυτταρικών τοιχωμάτων). Είναι ένα λευκό στερεό σε μορφή νιφάδων αδιάλυτο στο νερό αλλά και στο ευρύτερο υδατικό περιβάλλον.



**χοληστερόλη**

## Μεταφορά

Για να φτάσει στα κύτταρα σε όλο το σώμα η χοληστερόλη προσκολλάται σε μια μεταφορική ουσία που καλείται λιποπρωτεΐνη που μπορεί να ταξιδεύει με τη ροή του αίματος.

Οι δύο πιο κοινοί τύποι λιποπρωτεΐνης είναι η HDL (high density lipoprotein) ή «καλή» χοληστερόλη και LDL (low density lipoprotein) ή «κακή» χοληστερόλη.

Τα υψηλά επίπεδα **HDL** είναι καλά για την καρδιά, επειδή αυτή η λιποπρωτεΐνη βοηθά την απομάκρυνση της χοληστερόλης από τα κύτταρα, μέσω του αίματος στο ήπαρ για επεξεργασία ή αποβολή από το σώμα.

- Η **LDL** μεταφέρει χοληστερόλη από το αίμα στα κύτταρα του σώματος.
- Αυτός ο τύπος της λιποπρωτεΐνης μπορεί να αποθηκεύει χοληστερόλη στο τοίχωμα των αρτηριών, προκαλώντας μια εναπόθεση χοληστερόλη (που καλείται πλάκα) και αθηρωμάτωση και που μπορεί τελικά να προκαλέσει μείωση της διαμέτρου των αρτηριών.
- με αυξημένα επίπεδα **LDL** μπορεί να αυξηθεί ο κίνδυνος καρδιαγγειακών νόσων όπως η καρδιακή προσβολή και το εγκεφαλικό.

#### LDL-υποδοχείς

1. Όταν ένα κύτταρο χρειάζεται χοληστερόλη, παράγει LDL-υποδοχείς στην κυτταρική μεμβράνη ώστε να συνενωθεί εκεί η LDL και με ενδοκυττάρωση να απελευθερώσει την χοληστερόλη στο κυτταρόπλασμα

2. Οι LDL υποδοχείς απομακρύνουν τα σωματίδια της LDL cholesterol από το αίμα και τα μεταφέρουν μέσα στο ήπαρ.

3. Για την δουλειά αυτή χρειάζεται ένας μεγάλος αριθμός ενεργών υποδοχέων ώστε και να απομακρύνεται γρήγορα η LDL cholesterol από το αίμα αλλά και να μειώνονται τα επίπεδα της στο αίμα

Ανεπάρκεια των LDL υποδοχέων σχετίζεται με υψηλά επίπεδα LDL cholesterol στο αίμα.

Διατροφή πλούσια σε χοληστερόλη μειώνει –εξαφανίζει την δραστικότητα των LDL υποδοχέων!!!!

Πρωτεύοντα ρόλο στην αντιμετώπιση της υπερχοληστερολαιμίας-υπερλιπιδαιμίας παίζει η μείωση των επιπέδων της LDL-χοληστερόλης.

- Μειώνοντας τα επίπεδα LDL χοληστερόλης και αυξάνοντας τα επίπεδα HDL χοληστερόλης μπορεί να μειωθεί ο καρδιαγγειακός κίνδυνος.

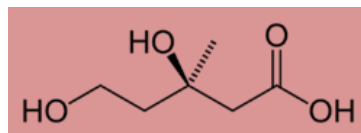
Οι στατίνες λειτουργούν διακόπτοντας την παραγωγή χοληστερόλης στο ήπαρ. Με λιγότερη διαθέσιμη χοληστερόλη, τα επίπεδα LDL χοληστερόλης του αίματος υποχωρούν

**Στατίνες: Αναστολείς της Βιοσύνθεσης της Χοληστερόλης, αναστολείς της αναγωγής του HMG-CoA**

- Το μερίδιο της αγοράς των φαρμάκων, που στοχεύουν στην μείωση των επιπέδων της χοληστερόλης, είναι το μεγαλύτερο και από τα προτεινόμενα οι **στατίνες**,
- δίνουν την μεγαλύτερη κερδοφορία στις φαρμακευτικές εταιρείες.

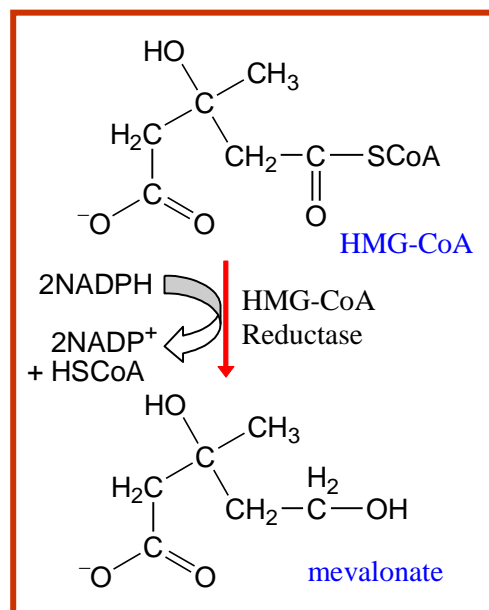
Το 2002 για την **ατορβαστατίνη** και **συμβαστατίνη** τα καταγραφέντα κέρδη άγγιξαν τα **7 και 5,3 δις δολάρια** αντίστοιχα.

Η βιοσύνθεση της χοληστερόλης και των ισοπρενοειδών ( οι ενώσεις που είναι υπεύθυνες για την ρευστότητα και τον πολλαπλασιασμό του κυττάρου)



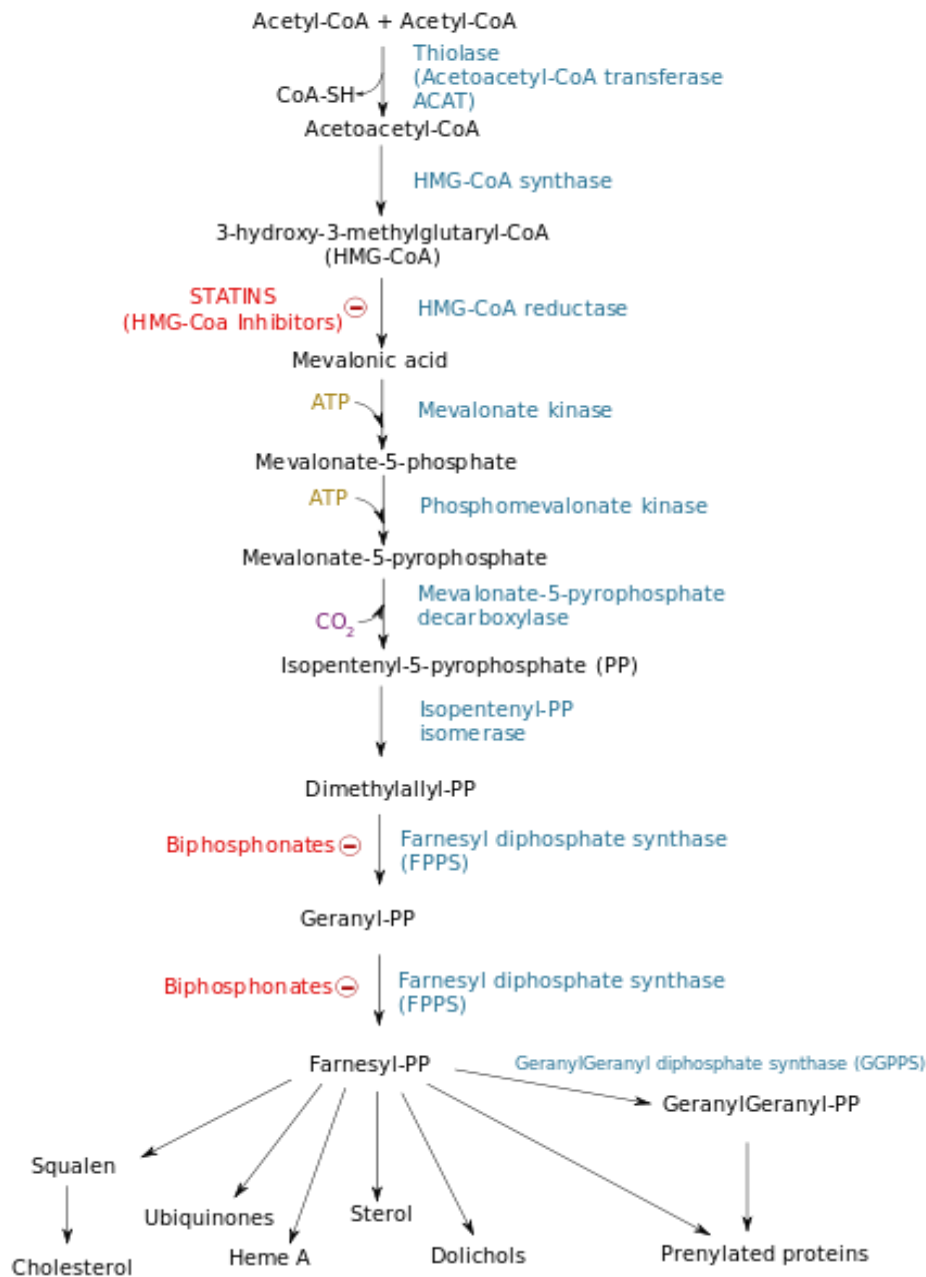
Το μονοπάτι του μεβαλονικού οξέος

Το μεβαλονικό οξύ ρυθμίζει την ταχύτητα της συνολικής σύνθεσης





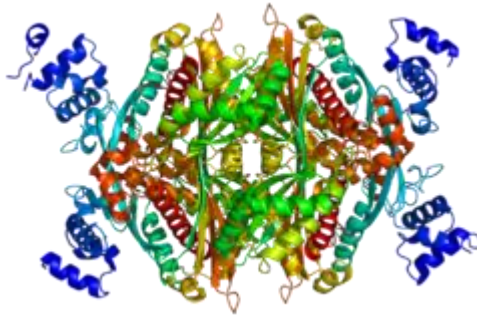
# Mevalonate pathway



Η δράση του ενζύμου ελαττώνεται αν παραχθεί μεγάλη ποσότητα χοληστερόλης.

- α. Ενεργοποιείται μία κινάση που φωσφορυλιώνει και ανενεργοποιεί το ένζυμο,
- β. αναστέλλεται η σύνθεση του.

**Γιατί επιλέχθηκε ως στόχος η αναγωγή  
3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA)  
Διότι το υπόστρωμα του είναι υδατοδιαλυτό και εύκολα μεταβολίζεται**

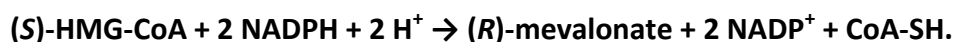


HMG-CoA reductase είναι αγκυροβολημένη στην μεμβράνη του ενδοπλασμικού δικτύου και το ενεργό της κέντρο βρίσκεται στην πλευρά του καρβοξυτελικού άκρου της στην κυτοσόλη. Η δομή της είναι **Τετραμερής με 2 ενεργά κέντρα. Το ένζυμο είναι πολύ ευκίνητο στην τριτοταγή του δομή. Τα 2 ενεργά κέντρα βρίσκονται το καθένα μεταξύ των δύο μονομερών:**

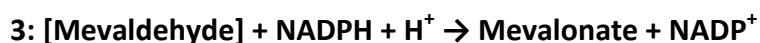
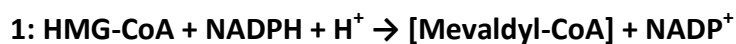
1) σύνδεση με το NADPH & το 2) με το υπόστρωμα HMG-CoA

Η αναγωγική διάσπαση γίνεται σε δύο στάδια & απαιτεί δύο Η. Σημαντικό ρόλο παίζει μια θετικά φορτισμένη lysine ( ενώνεται με το αρνητικά φορτισμένο καρβοξύλιο). Το Co-A συνδέεται στη στενή λιπόφιλη περιοχή.

Το ένζυμο καταλύει την μετατροπή του HMG-CoA σε μεβαλονικό (3R, 5R) όπως δίνεται στην παρακάτω αντίδραση.



**Ιδιαίτερα γίνονται 3 αντιδράσεις:**



**Προέλευση των στατινών**

Οι ML-236A, ML-236B, ML-236C είναι ενώσεις μεταβολίτες του μύκητα (*Penicillium citrinum*) που βρέθηκε να μειώνουν την χοληστερόλη του ορού αρουραίων χωρίς να επηρεάζουν το μονοπάτι που ακολουθεί τη σύνθεση του μεβαλονικού οξέος ή άλλα

βιοσυνθετικά μονοπάτια. Έτσι υποστηρίχθηκε ότι η δράση τους πιθανά να εντοπίζεται κάπου μεταξύ του μεβαλονικού και της HMG-CoA αναγωγής.

**Μικροοργανισμοί που στερούνται του ενζύμου είναι εν δυνάμει πιθανοί παραγωγοί αναστολέων του (τοξικών μορίων) που τα χρησιμοποιούν για την αντιμετώπιση μικροβίων που χρειάζονται το ένζυμο για την σύνθεση στερολών**

Οι Στατίνες είναι συναγωνιστικοί αναστολείς της HMG-CoA-R. Επειδή οι στατίνες συμπεριφέρονται σαν συναγωνιστικοί αναστολείς η αύξηση του ποσού του HMG-CoA μειώνει την δραστηριότητα τους.

- Η ML-236B ή compactin(6-dimethylmevinolin ή mevastatin) είναι τοξική
- Η lovastatin (mevinolin) συγγενές μεταβολικό προϊόν μυκήτων απομονώθηκε και από τον μύκητα *Aspergillus terreus*.

Σήμερα αναφέρονται δύο ομάδες στατινών :

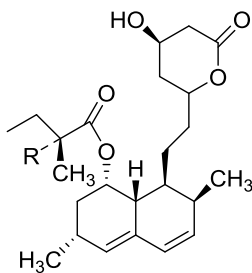
Φυσικές στατίνες ή τύπου I με δομικά χαρακτηριστικά:

- Τον δακτύλιο της δεκαλίνης
- Την Βουτυρυλ- ομάδα

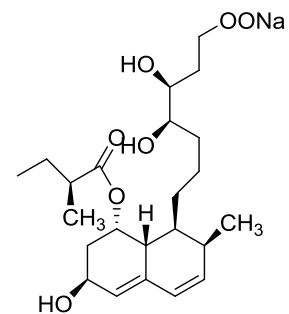
**Παραδείγματα:** Lovastatin(mevacor), Compactin, Pravastatin (pravachol), Simvastatin (Zocor).

Είναι ογκώδεις και «κολλούν» κυριολεκτικά στην ενεργή πλευρά του ενζύμου. Αυτό εμποδίζει την πρόσδεση του ενζύμου με το HMG-CoA , που είναι το υπόστρωμα του .

Οι Φυσικές/ημισυνθετικές στατίνες παράγωγα μεταβολισμού μυκήτων, πολύπλοκα εξαϋδروναφθαλένια που προκύπτουν από την ζύμωση των μυκήτων και χαρακτηρίζονται σαν προφάρμακα, το κύριο πρόβλημα στην σύνθεσή τους αποτελεί ο μεγάλος αριθμός ασύμμετρων ατόμων άνθρακα.



**R = H lovastatin (MEVACOR)**  
**R = CH<sub>3</sub>, simvastatin (ZOCOR)**



**pravastatin**  
**(PRAVACOL)**

- Ο λακτονικός δακτύλιος υδρολύεται από ένζυμα μέσα στο σώμα δίνοντας την πολική κεφαλή (καρβοξύλιο).
- Κοινά δομικά στοιχεία: πολική κεφαλή και λιπόφιλο σώμα –δεκαλίνη

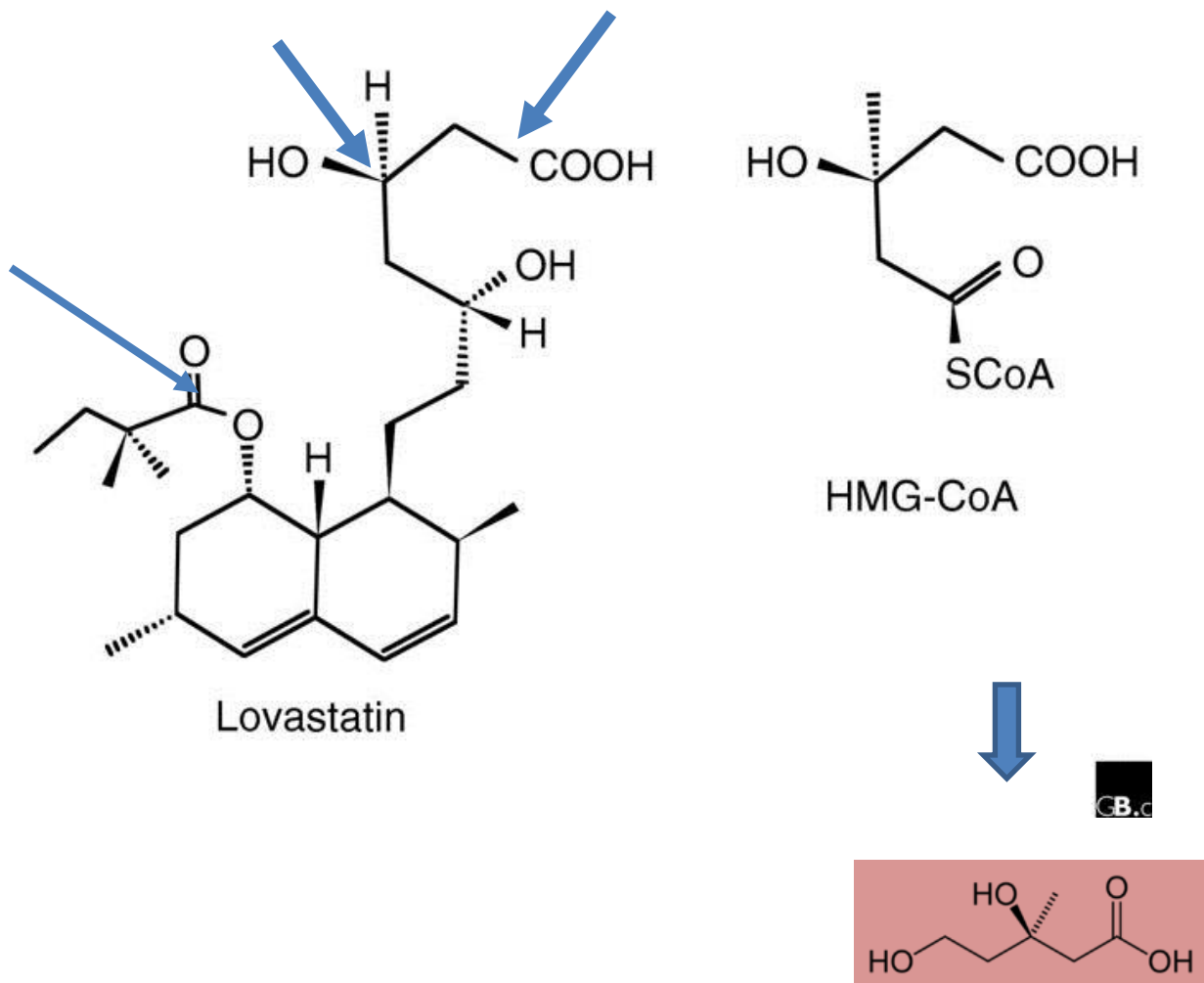
Συνθετικές στατίνες ή τύπου II οι οποίες στερούνται των παραπάνω δομικών χαρακτηριστικών και δεν είναι προφάρμακα.

Ο σχεδιασμός κατευθύνεται στη σύνθεση αναλόγων Iovastatin που παρουσιάζουν μεγαλύτερο χρόνο αλληλεπίδρασης με το ένζυμο αυξάνοντας την διάρκεια της δέσμευσης του φαρμάκου στην ενεργό περιοχή του ενζύμου.

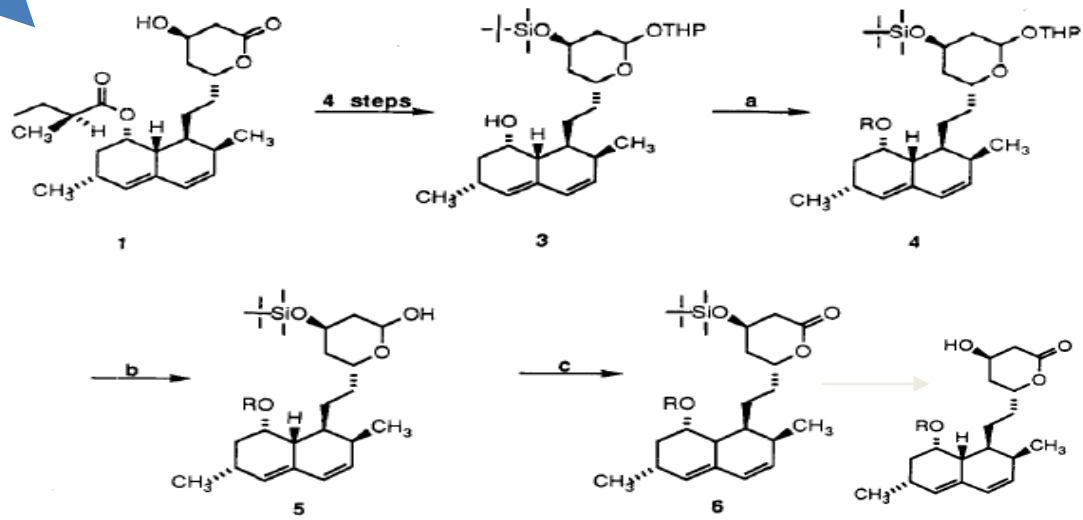
### Τροποποίηση της Lovastatin

Δομικές τροποποιήσεις που μελετήθηκαν (όπως φαίνεται σχηματικά):

- Αιθεροποίηση της πλευρικής αλυσίδας
- Ομόλογοι σειρές από τον λακτονικό δακτύλιο
- Μετατροπή της Iovastatin σε μεβαλονικό ανάλογο (αλλάζοντας την στερεοχημεία στον άνθρακα του λακτονικού δακτυλίου που φέρει το υδροξύλιο)



## Σύνθεση αιθερικών αναλόγων

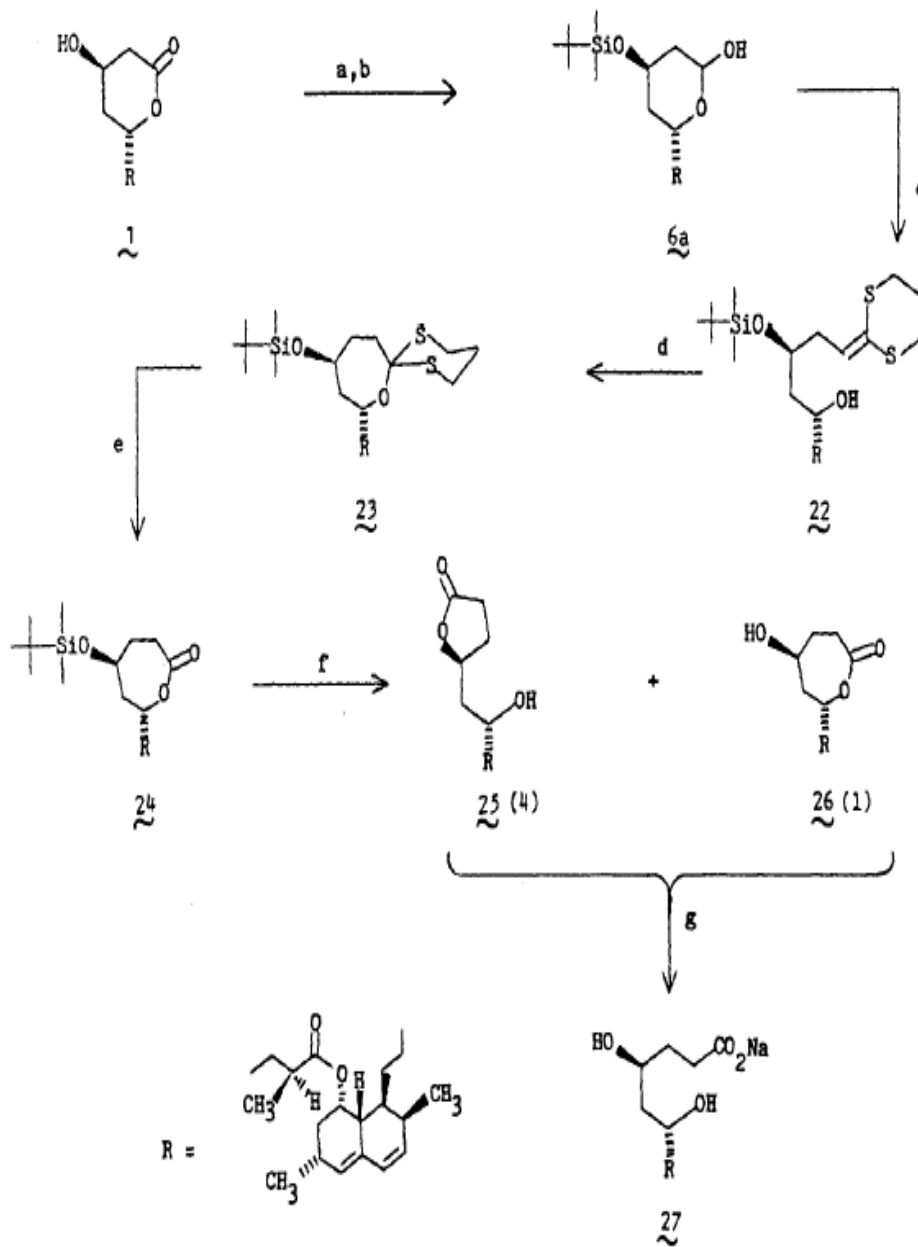


**B**

- a,  $\text{CH}_3$
- b,  $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$
- c,  $\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$
- d,  $\text{PhCH}_2$
- e,  $4\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{CH}_2$
- f,  $4\text{-FC}_6\text{H}_4\text{CH}_2$

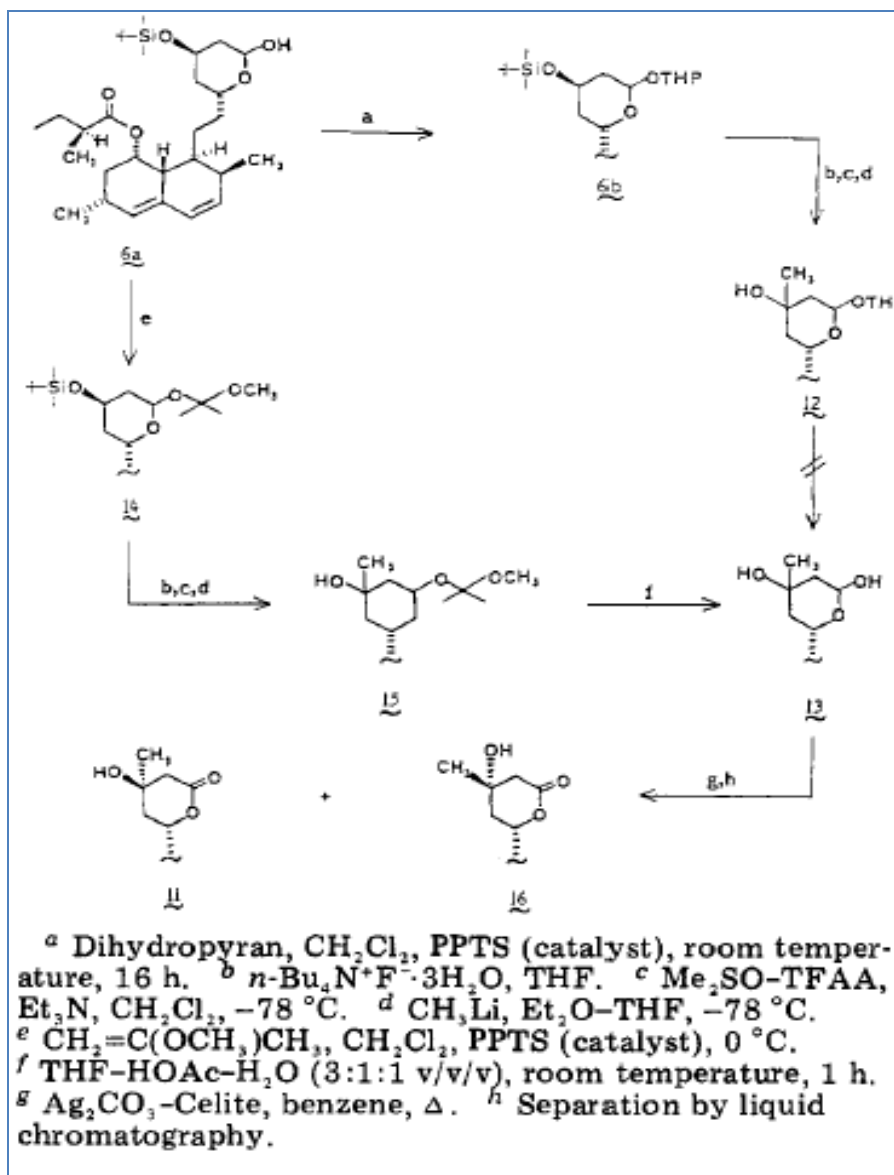
### ii. Ομόλογα του λακτονικού δακτυλίου

Σκοπός είναι η ανάπτυξη λακτονικών ομολόγων που να είναι συμβατά με το σύμπλοκο και να έχουν τα ευαίσθητα δομικά στοιχεία της Lovastatin.



iii. Μετατροπή της Iovastatin σε μεβαλονικά ανάλογα (βάζοντας μια μεθυλ ομάδα στον άνθρακα της υδροξυ ομάδας)

- Τόσο ο άνθρακας που φέρει την υδροξυ ομάδα στο HMG-CoA όσο και το μεβαλονικό οξύ έχουν μια μεθυλ ομάδα. Στην Iovastatin το μεθύλιο λείπει
- Απαραίτητη η διερεύνηση του ρόλου του μεθυλίου στην δράση.

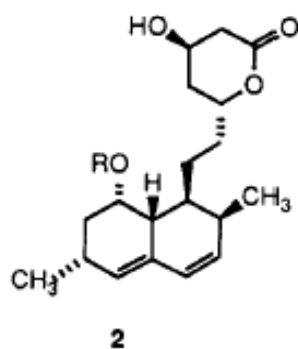


### Συμπεράσματα:

Όσο αφορά τις τροποποιήσεις του μεβαλονικού και της λακτόνης: δεν υπάρχουν βιολογικά αποτελέσματα που να οδηγούν σε συμπεράσματα.

### Τροποποιήσεις σε αιθερικά ανάλογα

Η παρουσία του καρβονυλίου είναι απαραίτητη για την αναστολή της αναγωγής του HMG-CoA. Η αιθεροποίηση στην πλευρική αλυσίδα δίνει ασθενέστερους αναστολείς. Ο ρόλος της εστερικής ομάδας δεν έχει διευκρινισθεί πλήρως ακόμη.



no.	R	IC <sub>50</sub> , nM	rel potency
→ a	CH <sub>3</sub>	2810	0.2
→ b	CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub>	370	1.5
→ c	CH <sub>2</sub> =C(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub>	360	1.5
→ d	PhCH <sub>2</sub>	27	20
e	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>	170	8.5
type II f	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>	4.7	119
→ g	CH <sub>3</sub> CO	269	2.1
→ h	CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub> CO	2.9	187
→ i	PhCH <sub>2</sub> CO	19	29

### Αρχές για τον σχεδιασμό στατινών

Οι παρακάτω παράγοντες λαμβάνονται σοβαρά υπόψη στη σύνθεση των συνθετικών τύπου II στατινών

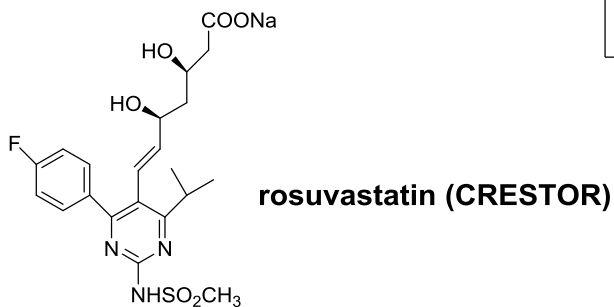
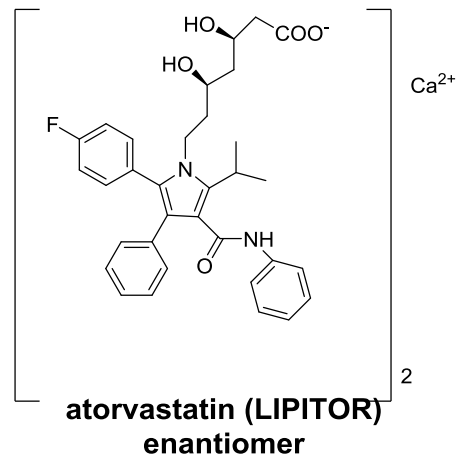
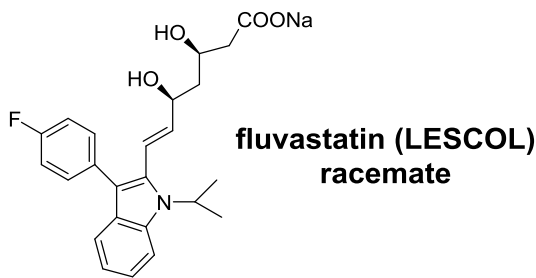
- Μεγάλη συγγένεια με το ενεργό κέντρο
- Εκλεκτικότητα για πρόσληψη από τα ηπατοκύτταρα
- Παρατεταμένη διάρκεια δράσης
- Εκλεκτική αναστολή του ενζύμου στο ήπαρ
- Και όχι σε άλλες περιοχές γιατί είναι επιζήμιο για τη λειτουργικότητα των κυττάρων

**Συνθετικές στατίνες ή τύπου II:** Atorvastatin (Lipitor), Fluvastatin (Lescol) οι οποίες είναι λιγώτερο λιπόφιλες και δεν διαχέονται μέσω των κυτταρικών μεμβρανών. Χρειάζονται πρωτεΐνες μεταφοράς που διαθέτουν μόνο τα ηπατικά κύτταρα και όχι τα μυϊκά. Η Cerivastatin είναι η περισσότερο λιπόφιλη.

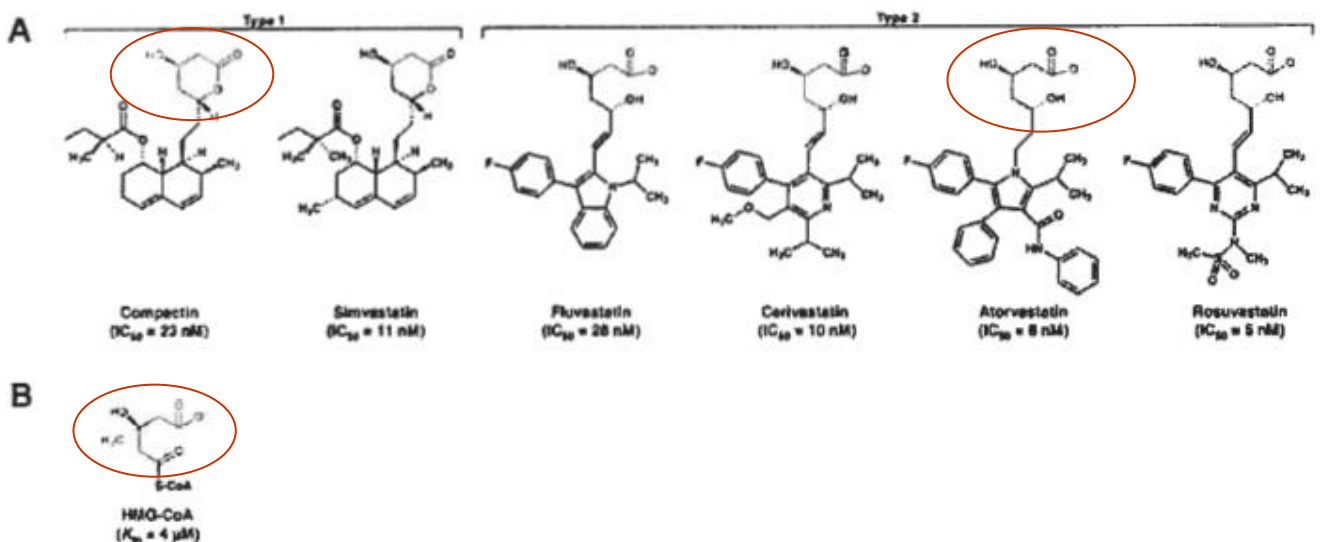
Συνδέονται ισχυρότερα με το ένζυμο γιατί: 1) διαθέτουν μία επιπλέον λιπόφιλη περιοχή και 2) είναι περισσότερο ανθεκτικές στη δράση του ενζύμου αφού από αυτές λείπει η ομάδα του CoA (αποχωρούσα ομάδα), έχοντας αντικατασταθεί από μια λιπόφιλη ομάδα.

Οι συνθετικές στατίνες χαρακτηρίζονται από απουσία της βουτυρυλ ομάδας και αντικατάσταση της από την φθορο-φαινυλο (γεγονός που εξασφαλίζει ευκολότερη σύνθεση). **Όλες οι τύπου II είναι άμεσα ενεργές.**





Στο μόριο της ροσουβαστατίνης εξασφαλίζεται ισχυρότερη σύνδεση, επιπλέον πολικές αλληλεπιδράσεις. Είναι η λιγότερο λιπόφιλη στατίνη: παρουσιάζει εκλεκτικότητα στα ηπατικά κύτταρα και ισχυρότερη δράση, λιγότερες παρενέργειες από την αναστολή του ενζύμου σε άλλους ιστούς πχ μυαλγία



Η ανακάλυψη των φυσικών στατινών (Iovastatin and compactin) οδήγησαν στην αντιμετώπιση και την θεραπεία των υψηλών επιπέδων χοληστερόλης.

- Οι φυσικές στατίνες χρησιμοποιήθηκαν σαν πρότυπο για την σύνθεση των συνθετικών στατινών που βρίσκονται σήμερα στην αγορά.
- Ο ρόλος της λιποφιλικότητας (οι υδρόφιλες είναι ηπατοεκλεκτικές)
- Οι τύπου I (λακτόνες) είναι λιπόφιλες και με υδρόλυση δίνουν το ενεργό ανιόν
- Οι τύπου II περιλαμβάνουν επιπλέον λιπόφιλη περιοχή (μεθυλαιθυλ-ομάδα) που δικαιολογεί την ισχυρότερη σύνδεση
- Οι τύπου II είναι ανθεκτικές στην επίδραση του ενζύμου γιατί εδώ η Co-A (αποχωρούσα ομάδα) έχει αντικατασταθεί από μια λιπόφιλη που δεν είναι αποχωρούσα και συνδέεται σε γειτονική κατάλληλα διαμορφωμένη περιοχή εξαιτίας της ευκαμψίας του ενζύμου.

## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

### Αντιγλαυκωματικά

Κύριος σκοπός της αντιγλαυκωματικής θεραπείας παραμένει η ακεραιότητα του οπτικού νεύρου και η αποφυγή τύφλωσης αλλά και η εξασφάλιση ποιότητας ζωής του γλαυκωματικού.

Τα χρησιμοποιούμενα αντιγλαυκωματικά φάρμακα, που ανήκουν σε διάφορες κατηγορίες, έχουν διαφορετικό τρόπο δράσης, αλλά κοινό αποτέλεσμα τη μείωση της ενδοφθάλμιας πίεσης και την πρόληψη βλάβης του οπτικού νεύρου.

Ο όρος "αντιγλαυκωματικά" φάρμακα, μολονότι ευρύτατα χρησιμοποιούμενος διεθνώς, είναι μη δόκιμος διότι όλα τα φάρμακα αυτά απλά μειώνουν την ενδοφθάλμια πίεση μη επιδρώντας άμεσα ή έμμεσα στην αποφυγή της γλαυκωματικής νευροπάθειας. Η εκλογή του εκάστοτε κατάλληλου αντιγλαυκωματικού είναι συνάρτηση του τύπου του γλαυκώματος, του τρόπου δράσης του φαρμάκου, των ιδιαίτερων ενδείξεων και αντενδείξεων του τελευταίου, της αποτελεσματικότητας και ανεπιθυμητών ενεργειών του κλπ. Φάρμακα πρώτης επιλογής στις περιπτώσεις αυτές είναι **οι β-αναστολείς**, η διπιβεφρίνη, αλλά και τα νεώτερα όπως η δορζολαμίδη και η λατανοπρόστη, κυρίως επί αντενδείξεων των β-αναστολέων.

Τα αντιγλαυκωματικά φάρμακα ανήκουν στις παρακάτω κατηγορίες:

- παρασυμπαθητικομιμητικά (χολινεργικά ή αντιχολινεστερασιακά),
- συμπαθομιμητικά (αδρενεργικοί διεγέρτες, κυρίως α2),
- β-αδρενεργικοί αναστολείς,
- αναστολείς καρβονικής ανυδράσης (τοπικοί και συστηματικοί) προσταγλανδίνες, (F2a) και
- ωσμωτικός δρώντα.

Τα φάρμακα των δύο πρώτων κατηγοριών καλούνται και μυωτικά λόγω της προκαλούμενης μύσης.

*Οι νεώτερες θεραπευτικές τάσεις δεν ευνοούν τον συνδυασμό περισσότερων των δύο φαρμάκων, λόγω μειωμένης συμμόρφωσης των ασθενών και υποβιβασμού της ποιότητας ζωής τους.*

### 1.Αντιχολινεργικά

Τα αντιχολινεργικά προκαλούν παράλυση του σφιγκτήρα της κόρης και του ακτινωτού μυός, που νευρούνται από το παρασυμπαθητικό. Τα κυρίως χρησιμοποιούμενα φάρμακα της κατηγορίας αυτής είναι η ατροπίνη, η υοσκίνη (σκοπολαμίνη), η κυκλοπεντολάτη και η τροπικαμίδα.

Η ατροπίνη είναι το ισχυρότερο μυδριατικό-κυκλοπληγικό, με τη μεγαλύτερη διάρκεια δράσης που χρησιμοποιείται στη κλινική πράξη. Η παράλυση της προσαρμογής εμφανίζεται αργά και διαρκεί 7 περίπου ημέρες, ενώ η μυδρίαση μπορεί να διαρκέσει μέχρι και 12 ημέρες. Εμφανίζει την μεγαλύτερη συχνότητα αλλεργικών εκδηλώσεων σε σχέση με τα υπόλοιπα.

Η υοσκίνη είναι ασθενέστερο μυδριατικό της ατροπίνης. Η κυκλοπληγική της δράση διαρκεί 3 περίπου ημέρες. Χρησιμοποιείται σε άτομα αλλεργικά στην ατροπίνη. Η κυκλοπεντολάτη εμφανίζει γρήγορη έναρξη δράσης αλλά σύντομη διάρκεια. Το μέγιστο κυκλοπληγικό αποτέλεσμα παρατηρείται 25-75 λεπτά από την ενστάλλαξη και η επάνοδος της προσαρμογής γίνεται μετά 6-24 ώρες. Η τροπικαμίδη έχει τις ίδιες βασικές ιδιότητες με την κυκλοπεντολάτη..

**Ενδείξεις:** Για διαγνωστικούς (οφθαλμοσκόπηση, αναζήτηση διαθλαστικών ανωμαλιών, σκιασκοπία, κλπ.) και θεραπευτικούς σκοπούς (πρόκληση μυδρίασης πριν, κατά τη διάρκεια και μετά από ενδοφθάλμιες χειρουργικές επεμβάσεις, στη θεραπεία πρόσθιας ραγοειδίτιδας και σε ορισμένες περιπτώσεις δευτεροπαθούς γλαυκώματος).

**Αντενδείξεις:** Γλαύκωμα στενής ή κλειστής γωνίας, υπερευαισθησία στο χρησιμοποιούμενο αντιχολινεργικό.

**Ανεπιθύμητες ενέργειες:** Αύξηση της ενδοφθάλμιας πίεσης και πρόκληση οξέος γλαυκώματος σε άτομα με προδιάθεση. Παρατεταμένη χορήγηση μπορεί να προκαλέσει θυλακιώδη επιπεφυκίτιδα, υπεραιμία, οίδημα, εξιδρώματα, εκζεματοειδή δερματίτιδα. Επίσης αναφέρονται φωτοφοβία, παροδικό αίσθημα νυγμών του οφθαλμού και ξηροστομία. Σε συστηματική απορρόφηση μπορεί να παρατηρηθούν συστηματικές ανεπιθύμητες ενέργειες που είναι συχνότερες με ατροπίνη και κυκλοπεντολάτη και κυρίως σε παιδιά (πυρετός και οστρακοειδές εξάνθημα με ατροπίνη, υπεραιμία προσώπου, διέγερση με κυκλοπεντολάτη).

**Αλληλεπιδράσεις:** Η φαινυλεφρίνη ενισχύει το μυδριατικό του αποτέλεσμα, στοιχείο που επιτρέπει τον μεταξύ τους συνδυασμό σε χαμηλότερες πυκνότητες και την αποφυγή ή περιορισμό των ανεπιθύμητων ενεργειών. Προηγούμενη μάλιστα ενστάλλαξη τοπικού αναισθητικού ενισχύει το μυδριατικό αποτέλεσμα του συνδυασμού.

## **2.Συμπαθομιμητικά (α-αδρενεργικοί διεγέρτες)**

Οι α-αδρενεργικοί διεγέρτες προκαλούν μυδρίαση χωρίς κυκλοπληγία, λόγω άμεσης δράσης στον διαστολέα μυ της κόρης χωρίς σαφή επίδραση στον ακτινωτό μυ. Το κυρίως χρησιμοποιούμενο φάρμακο είναι η φαινυλεφρίνη, που συνήθως συνδυάζεται με ένα αντιχολινεργικό για ενίσχυση του μυδριατικού αποτελέσματος. Το μέγιστο της

προκαλούμενης μυδρίασης μετά από ενστάλλαξη διαλύματος 10% παρατηρείται σε 1-1½ ώρα και υποχωρεί μετά από 6-12 ώρες.

## 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
- Lee, D. Cholesterol and the heart. <http://www.medicinenet.com/cholesterol/> (Sept 2004).
- Diwan, J. J. Cholesterol Synthesis. <http://www.rpi.edu/dept/bcbp/molbiochem/MBWeb/mb2/part1/cholesterol.htm> (Sept 2004).
- Endo, A.; Kuroda, M.; Tsujita, Y. *J. Antibio. (Tokyo)* **1976**, 29, 1346-1348.
- Istvan, E. S. *American Heart Journal* **2002**, 144, S27-32.
- Lee, T. J.; Holtz, W. J.; Smith, R. L.; Alberts, A. W.; Gilfillan, J. L. *J Med Chem* **1991**, 34, (8), 2474-7.
- Lee, T. J. H., W. J.; Smith, R. L. *Journal of Organic Chemistry* **1982**, 47, (24), 4750.