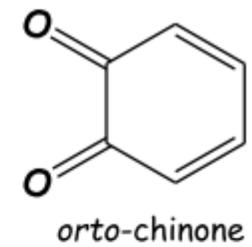
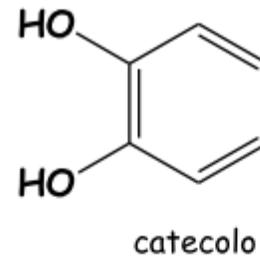
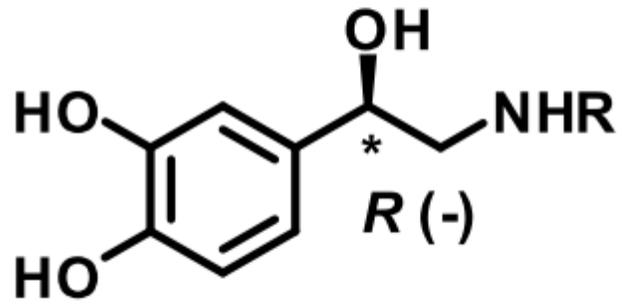


Farmaci attivi sulla
Neurotrasmissione Adrenergica

Localizzazione del sistema adrenergico

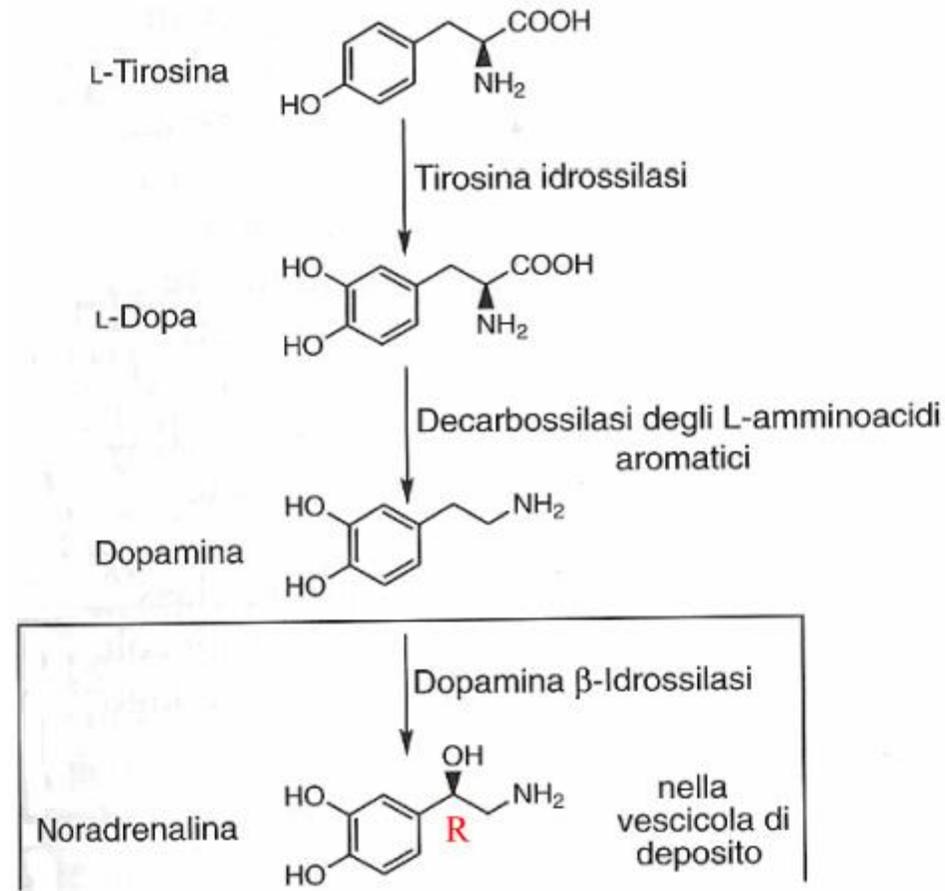
- SNC
neurotrasmettitori nor-adrenalina e adrenalina
- SNA – (sinapsi post-gangliari del simpatico)
neurotrasmettitore nor-adrenalina

Neurotrasmettitori del sistema adrenergico

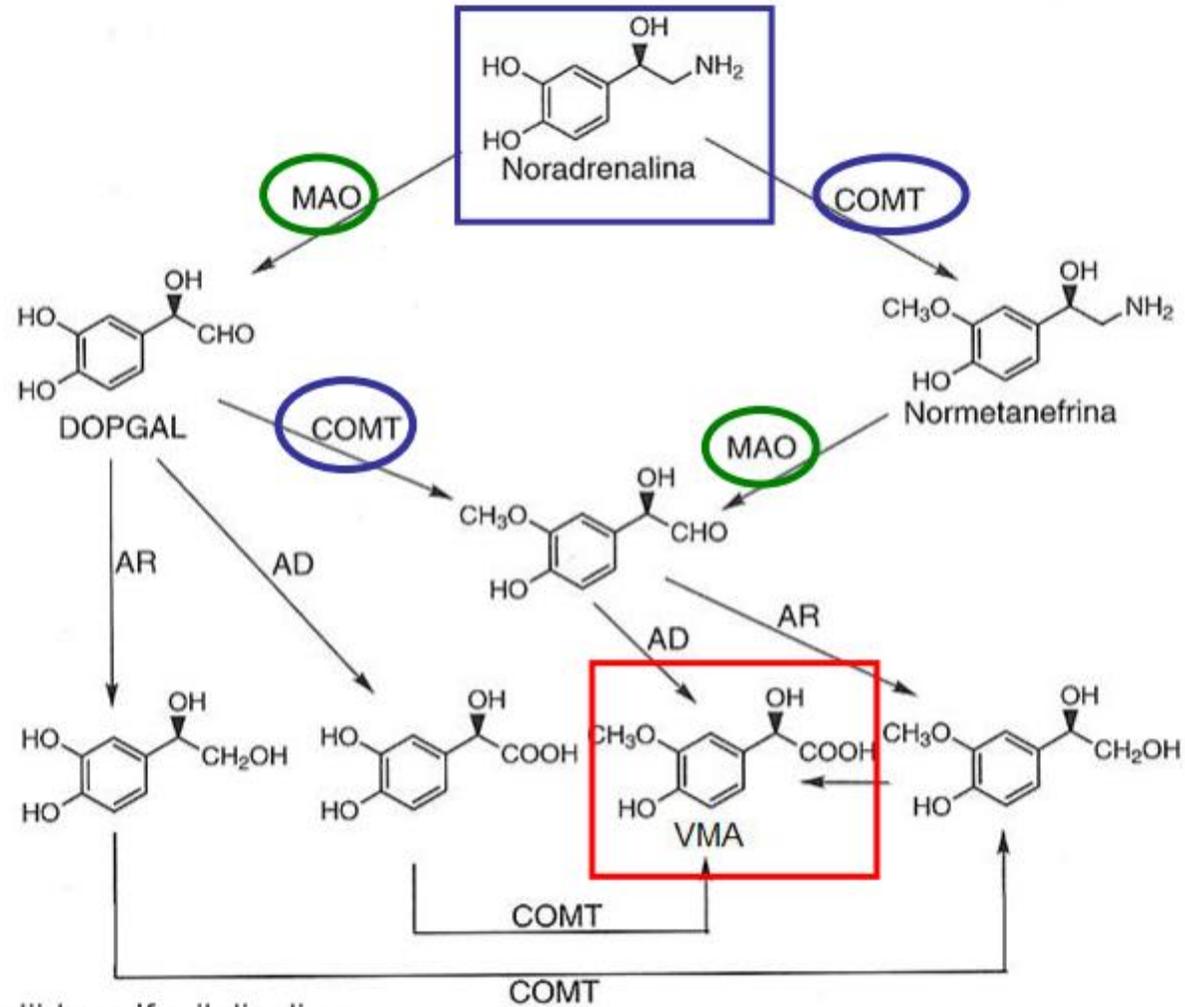


R = H, nor-adrenalina (NE) (norepinefrina)
R = CH₃, adrenalina (E) (epinefrina)

Biosintesi della NA



Metabolismo della noradrenalina



DOPGAL: aldeide diidrossifenilglicolica

AR: aldeide-reduttasi

AD: aldeide-deidrogenasi

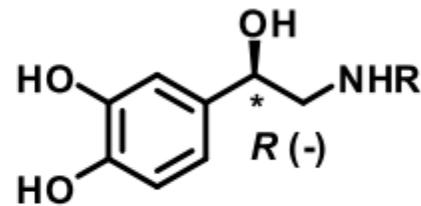
VMA: acido vanilmandelico

MAO
COMT

monoammino ossidasi
catecol-O-metiltransferasi

Recettori adrenergici

- Sono suddivisi in due principali classi (α e β), individuate in base alla potenza delle loro risposte a differenti agonisti adrenergici (Ahlquist, 1948):
 - recettore α : adrenalina > nor-adrenalina > isoproterenolo
 - recettore β : isoproterenolo > adrenalina > nor-adrenalina

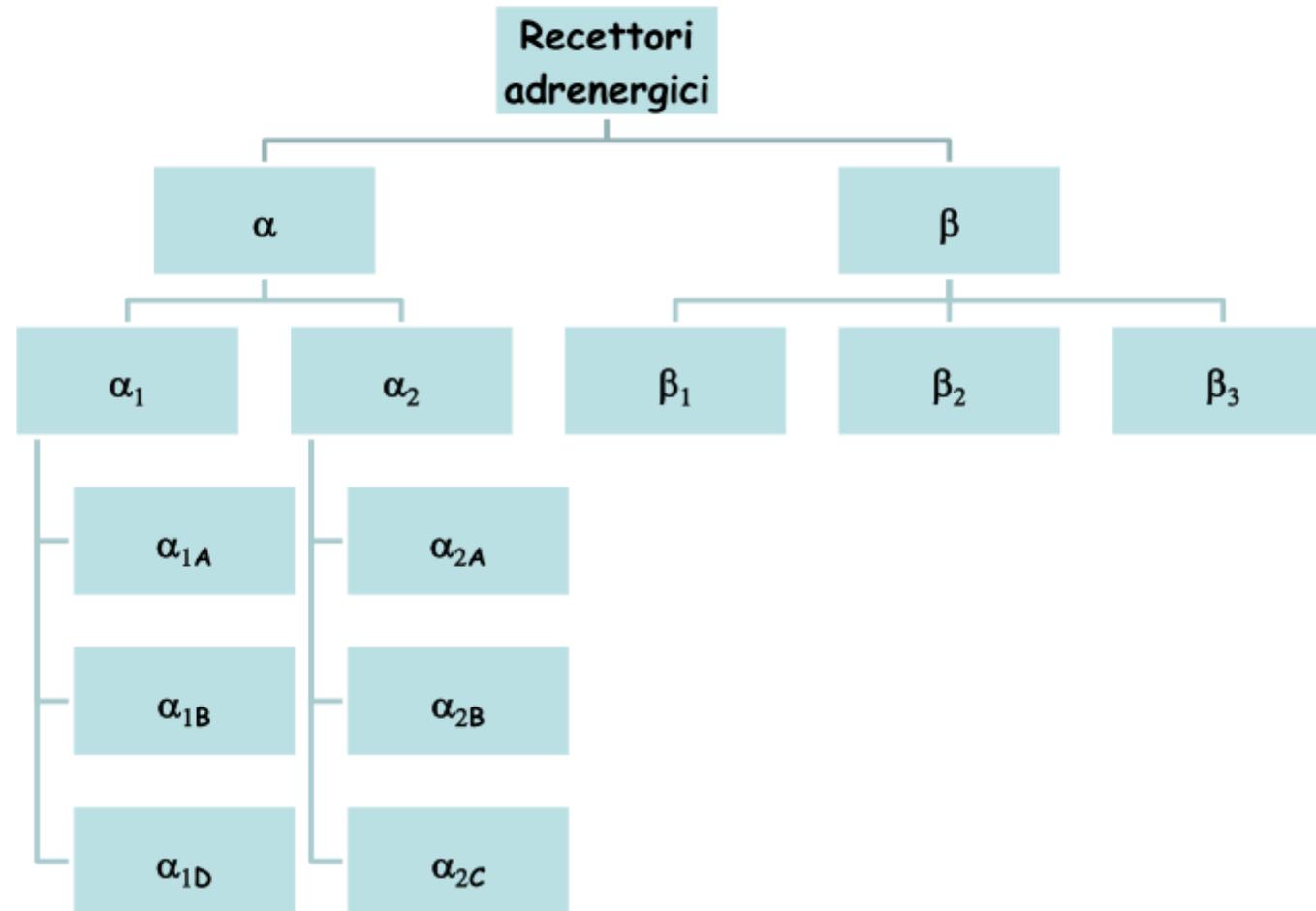


R = H, nor-adrenalina (NA)

R = CH₃, adrenalina (A)

R = CH(CH₃)₂, isoproterenolo (isoprenalina)

Classificazione dei recettori adrenergici



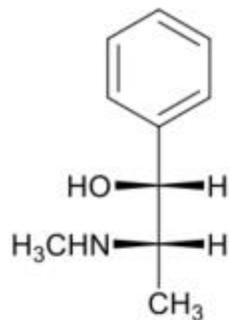
Organo o tessuto	Tipo di recettore	Risposta
Arteriole, vasi della muscolatura liscia	α_1, α_2 β_2	<u>Costrizione</u> Dilatazione
Occhio (muscolo radiale)	α_1	Contrazione (dilatazione della pupilla)
Cuore	β_1	Aumento della forza di contrazione, frequenza cardiaca e velocità di conduzione
Intestino	α_1, β_2	Diminuzione della motilità
Polmoni	β_2	Rilassamento (dilatazione bronchiale)
Utero	α_1 β_2	Contrazioni in gravidanza Rilassamento
Fegato	α_1, β_2	Aumento della gluconeogenesi e della glicogenolisi
Cellule adipose	α_1, β_3	Lipolisi

Applicazioni terapeutiche

Azione farmacologica	Principale effetto fisiologico	Effetto farmacologico	Indicazioni terapeutiche
Antagonista α_1 Agonista α_2 (a livello centrale)	rilassamento muscolatura liscia vasale	vasodilatazione	ipertensione
Agonista β_2	rilassamento m. l. bronchiale	broncodilatazione	asma, malattie polmonari ostruttive
Agonista β_2	rilassamento m. l. uterina	Inibizione contrazioni uterine	antiabortivo
Antagonisti β_1	effetti inotropi, cronotropi e dromotropi negativi	rallentamento forza, freq. e veloc. conduzione	trattamento aritmie cardiache, angina e ipertensione
Agonista α_1	contrazione muscolatura liscia vasale	vasocostrizione	decongestionante nasale ipotensione

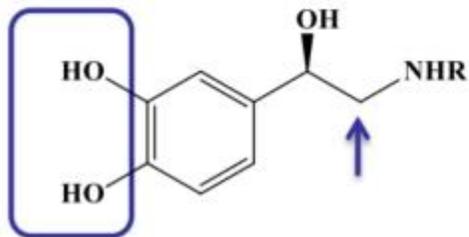
Efedrina e Pseudoefedrina

alcaloidi presenti nelle piante del genere *Ephedra*

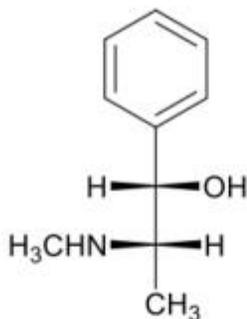


D-(-)-EFEDRINA
eritro [1(R),2(S)]

Simpaticomimetico ad azione diretta sia sui recettori α che β , modesta attività indiretta

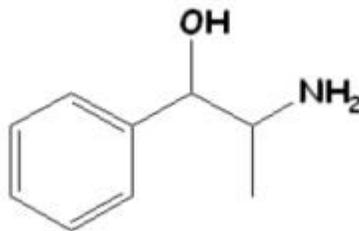


R = H, NORADRENALINA
R = CH₃, ADRENALINA



(+) PSEUDOEFEDRINA
treo [1(S),2(S)]

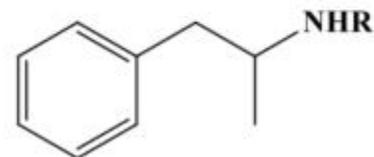
Simpaticomimetico ad azione indiretta



(±)-(eritro)-FENILPROPANOLAMMINA



Ephedra sinica
(Ma Huang)



R = H, AMFETAMINA
R = CH₃, METAMFETAMINA

Ma Huang, una specie di Ephedra usata in Cina da più di 5000 anni, contiene Efedrina (80-90%) e Pseudoefedrina, alcaloidi fenilpropilamminici.

L'Efedrina si estrae dai rami giovani di varie specie: sinica, equisetina (cinesi), geradiana e nebrodensis (indiana).

Queste sono ancora le fonti principali del farmaco che è stato isolato nel 1887 ed introdotto in Europa e in America da K.K. Chen (Eli Lilly Co) nel 1925. Può anche essere preparato otticamente attivo per sintesi enzimatica.

Azione di tipo misto: agonista diretta ed indiretta non selettive. In clinica vengono utilizzate la (-) efedrina e il racemo.

Attività broncodilatatrice: β_2 adrenergica

Attività cardiostimolatrice: β_1 adrenergica

Attività centrale: α adrenergica

L'azione simpaticomimetica diretta si esplica solo quando la stereochimica del C1 è la stessa della R (-) adrenalina. Il resto della molecola è compatibile con un'interazione ottimale per il recettore α o β adrenergico.

L'azione indiretta è dovuta alla capacità di spostare la noradrenalina dalle vescicole sinaptiche e di indurre il rilascio.

Se ne ricava una stimolazione indiretta non selettiva di tutti i sottotipi recettoriali, operata dalla noradrenalina.

La presenza degli OH non è indispensabile, in quanto il recettore adrenergico accoglie bene anche la struttura fenilica.

La mancanza del catecolo preserva il composto dall'azione delle COMT e allo stesso tempo aumenta l'azione stimolante centrale e la possibilità di azione indiretta.

Senza i catecoli, è più lipofila $\log P=1,05$ versus $\log P=-1,63$ dell'adrenalina. Può essere somministrata per via orale, attraverso meglio la BEE. Ha una durata d'azione maggiore (no COMT), $t_{1/2}$ 3-6h.

- L'efedrina è meno polare della adrenalina, quindi attraversa la BEE più facilmente con effetti sul SNC (in passato utilizzata come stimolante del SNC)
- Migliore biodisponibilità orale e più lunga durata d'azione dell'adrenalina
- Somministrabile per via orale, im, ev e per via topica
- Impiegata localmente come decongestionante nasale (vasocostrittore), nell'asma bronchiale (broncodilatatore) e midriatico.
- Trattamento di allergie, dell'ipotensione
- Commercializzata illegalmente sotto forma di miscele integrative della dieta con proprietà dimagranti, energizzanti e migliorative delle performance atletiche
- L'efedrina è classificata come sostanza dopante

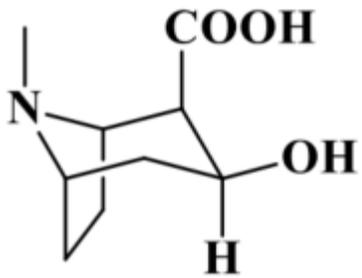
EFFETTI COLLATERALI

a livello cardiovascolare (ipertensione e palpitazioni), gastrointestinale (nausea, vomito, inappetenza), SNC (ansia, irrequietezza e nervosismo) e metabolici (controindicata in caso di diabete ed ipertiroidismo).

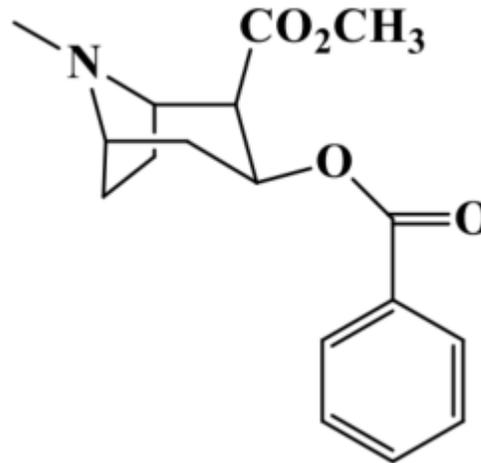
COCAINA

(Metil (1R,2R,3S,5S)-3- (benzoilossi)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]-octan-2-carbossilato)
Benzoil-metilecgonina

Alcaloide contenuto nelle foglie della coca (*Erythroxylum coca*), pianta originaria del Sud America. 0.7-2 % di alcaloidi di cui il 40-50% è costituito da cocaina. Isolato nel 1862



ECGONINA



COCAINA



Molecola basica per la presenza dell'atomo di N ed è strutturalmente caratterizzata da un nucleo tropanico sostituito nelle posizione 2 e 3 rispettivamente a dare un estere metilico e uno dell'acido benzoico

- Nel SNA, inibisce il riassorbimento della NA a livello presinaptico
- Nel SNC, inibisce il riassorbimento della DA oltre che della NA
- Attività di anestetico locale

Potente stimolante del SNC (a livello corticale in particolare)

Agisce bloccando la ricaptazione di NA, DA, e 5-HT, potenziando la loro azione sul SNC e sul simpatico.

Produce un miglioramento dell'umore e dell'autostima, ed una sensazione di incremento delle capacità mentali e fisiche.

L'effetto euforico è dovuto alla sua potente azione dopaminergica centrale. L'uso prolungato porta a deplezione dalle vescicole di deposito della Da e grave depressione con conseguente forte impulso a continuare l'assunzione. Come le amfetamine, può dare allucinazioni, delirio e paranoia.

A dosi moderate fa aumentare la prontezza mentale e induce un senso di benessere ed euforia.

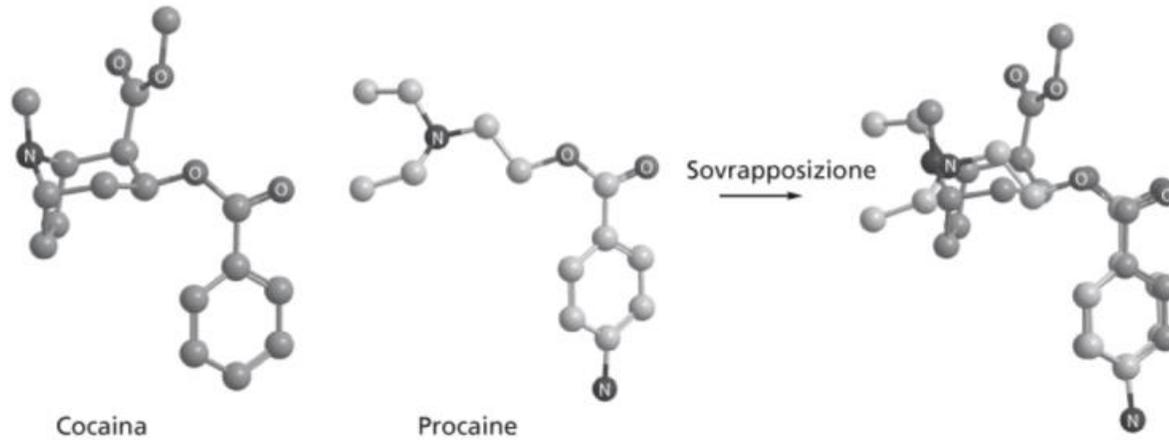
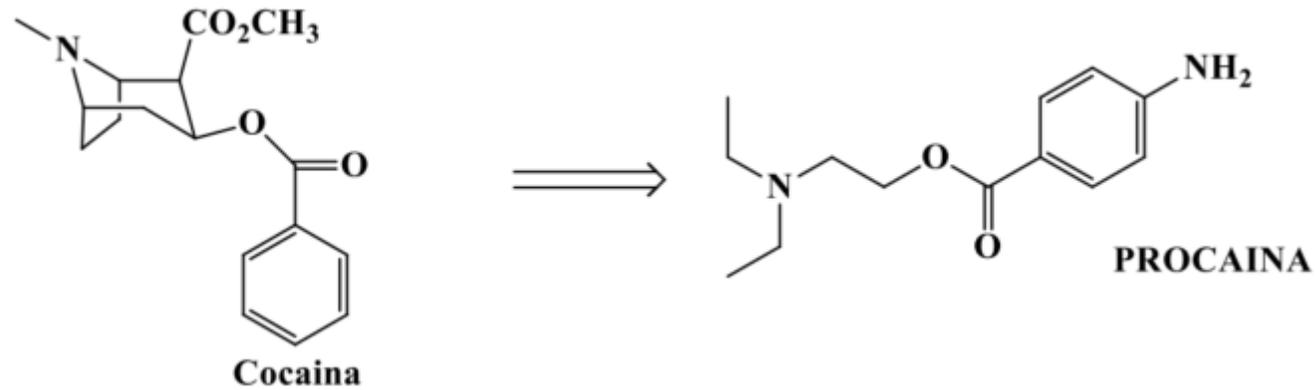
Può essere impiegato come anestetico locale avendo effetti vasocostrittori e bloccando i canali del Na⁺.

Somm. Masticazione delle foglie. Ora endov., per applicazione intranasale (sniffo) o inalazione con il fumo della base libera.

Tempo di emivita 1h e ½

Rapido metabolismo per deesterificazione ad ecgonina e benzoilecgonina e per demetilazione a norcaina.

Effetti indesiderati: Ansia, Depressione, Perforazione del setto nasale

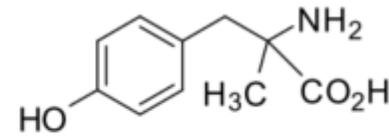


Esteri del PABA e dell'acido benzoico con migliore profilo farmacocinetico e farmacodinamico (procaina, benzocaina e tetracaina).

Caratteristiche generali: **A**- porzione lipofila, costituita da un sistema aromatico generalmente sostituito, **B**- porzione spaziatrice composta da un gruppo estereo o ammidico e da una catena carboniosa alifatica intermedia di lunghezza variabile, **C**- un gruppo amminico generalmente terziario.

Antagonisti indiretti

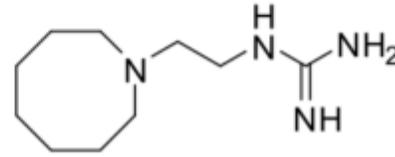
- Farmaci influenzanti la biosintesi delle catecolammine



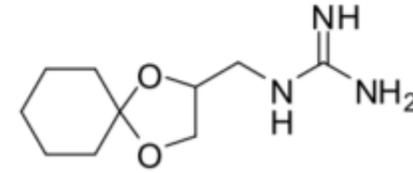
Metirosina

Inibitore della tirosina idrossilasi

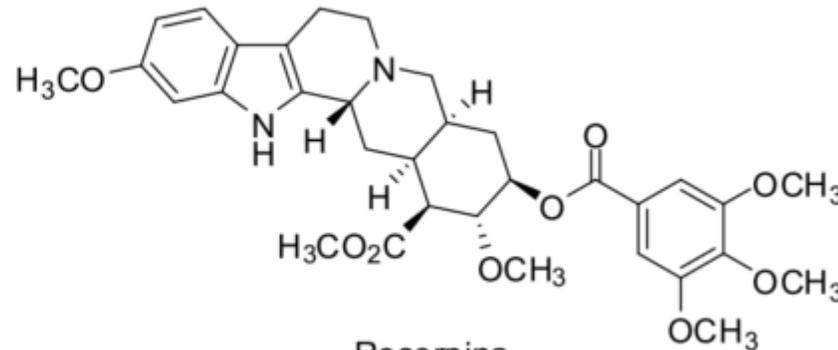
- Farmaci influenzanti l'immagazzinamento ed il rilascio delle catecolammine



Guanetidina

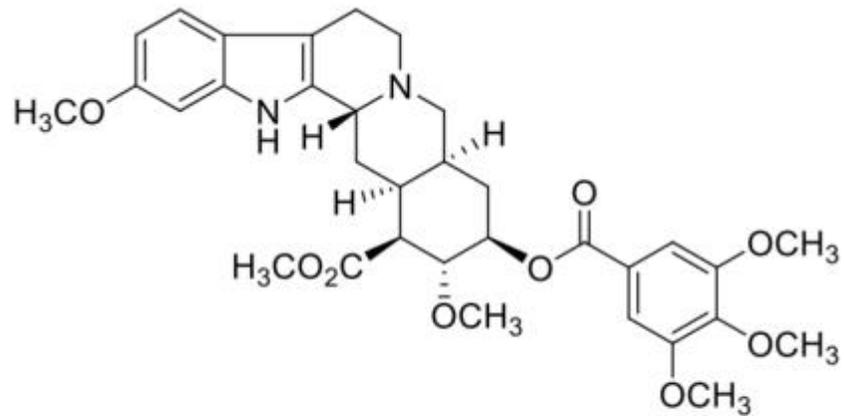
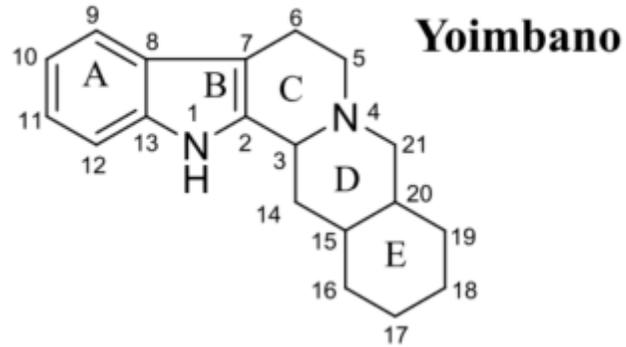


Guanadrel



Reserpina
(*Rauwolfia serpentina*)

Alcaloidi della Rauwolfia



Reserpina

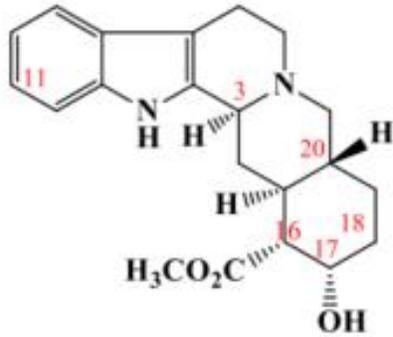
(*R. serpentina* e *R. vomitoria*)



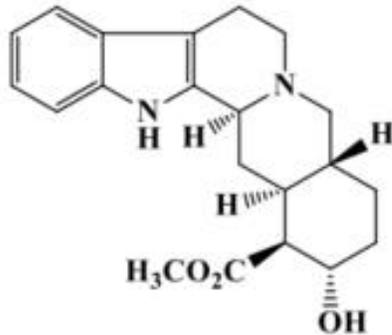
6 centri di asimmetria: 3,15,16,17,18 e 20

- L'estratto dalle radici della Rauwolfia serpentina è usato in India da millenni contro stati ansiosi, pazzia e morso di serpenti
- La **RESERPINA**, il principale alcaloide, è stata isolata nel 1952
- Agisce legandosi alla proteina di trasporto responsabile dell'immagazzinamento della NA nelle vescicole, determinando un accumulo nel neurone di neurotrasmettitore che viene metabolizzato. Si determina l'impoverimento delle riserve di NA e quindi l'inibizione del sistema nervoso simpatico con riduzione della frequenza cardiaca, riduzione pressoria sistemica, oltre a un potente effetto sedativo.
- Impiegato come antiipertensivo e tranquillante per ridurre gli stati ansiosi
- La **YOIMBINA** è un altro alcaloide contenuto nella radice di Rauwolfia, ma ha un effetto opposto alla reserpina perché è un antagonista α_2 , è cioè vasocostrittore. Nel fitocomplesso però la sua azione è minore di quella della reserpina e complessivamente non è visibile.

α -Antagonisti



Yohimbina
(*Pausinystalia yohimbe*
e *Rauwolfia serpentina*)
Antagonista α_2



Corynanthina
Antagonista α_1



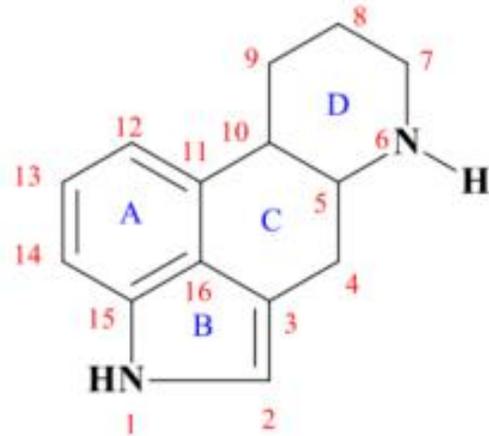
Alcaloidi indolici, struttura a boomerang.

Yohimbina: antagonista α_2 selettivo. Mostra azione centrale. Non usata in clinica.

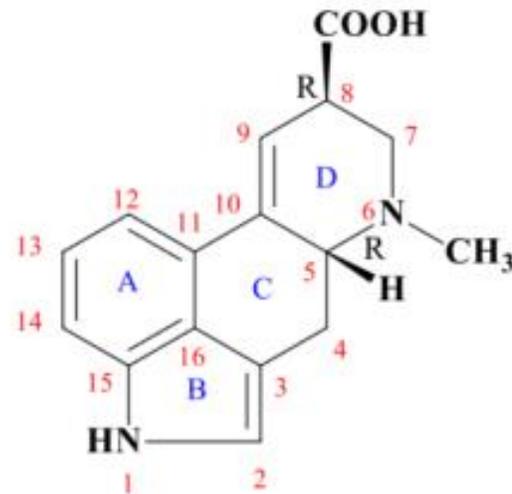
Corynanthina: antagonista α_1 .

Il diverso comportamento appare correlato alla differente posizione spaziale del gruppo carbometossi coplanare con il piano. Nel caso della Yohimbina, non coplanare con il piano nel caso della Corynanthina.

Alcaloidi dell'Ergot o della *Claviceps purpurea* o della “segale cornuta”



Ergolina
(4,6,6a,7,8,9,10,10a-ottaidroindolo
[4,3-*fg*]chinolina)

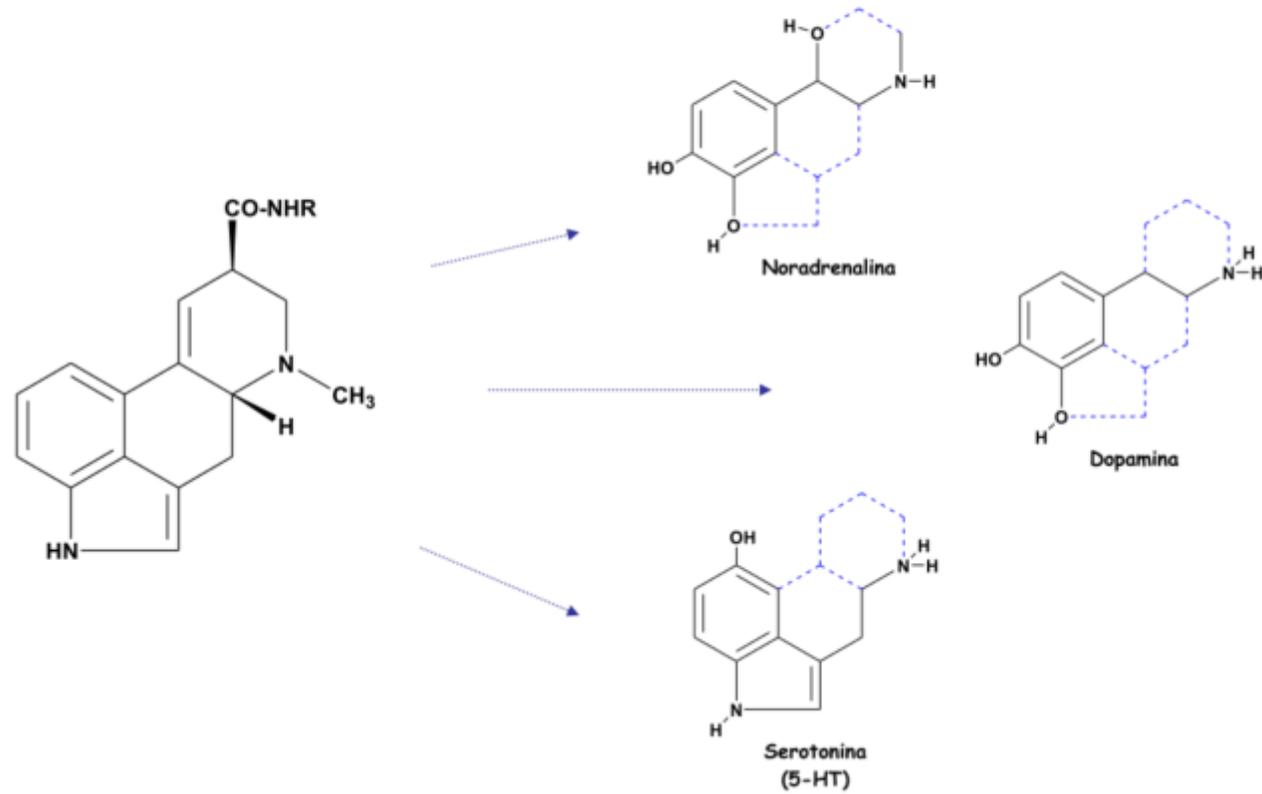


Acido *d*-Lisergico
(ac. 6-metil-9-ergolen-
8b-carbossilico)

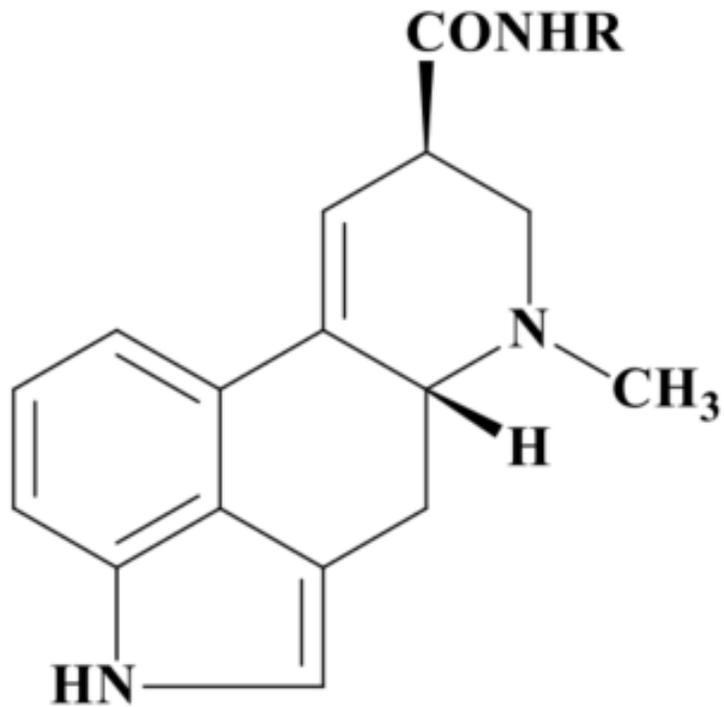


- Le ergoline sono alcaloidi indolici isolati dal fungo dell'Ergot (*Claviceps purpurea*) che parassita i cereali, in particolare la segale.
- Forma degli sclerozi simili a cornetti.
- Il consumo, da parte di uomini o animali, di cereali infestati causa l'ergotismo conosciuto nel medioevo con il nome di fuoco di Sant'Antonio.
- L'ergotismo si manifesta con dolore bruciante alle estremità che porta alla gangrena, ma anche convulsioni e allucinazioni.
- I vari alcaloidi dell'ergot (circa 50) presentano una complessa varietà di proprietà farmacologiche. Si comportano come agonisti parziali o come antagonisti dei recettori α -adrenergico, dopaminergico e serotoninergico.

Analogie strutturali



Derivati ammidici dell'ac. lisergico

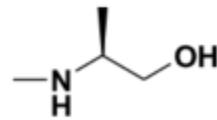


- Ammidi semplici
- Derivati peptidici

Ammidi semplici

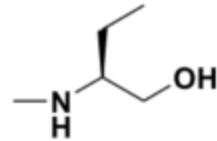
- **Ammidi semplici**

- Ergometrina
(Ergonovina)



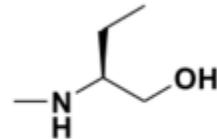
(S) 2-amminopropanolo

- Metilergometrina
(Methergyn)



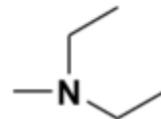
(S) 2-amminobutanolo

- Metisergide



(S) 2-amminobutanolo
+ CH₃ su N-indolico

- LSD

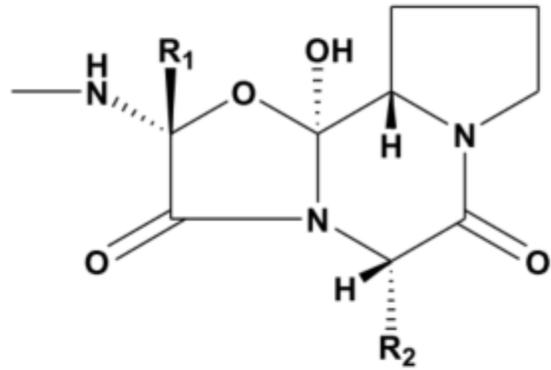


dietilammina

Effetti farmacologici alcaloidi ammidici

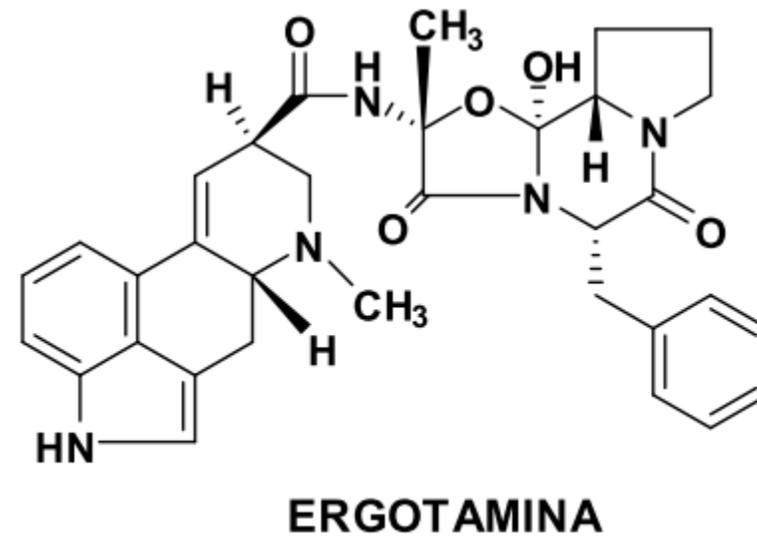
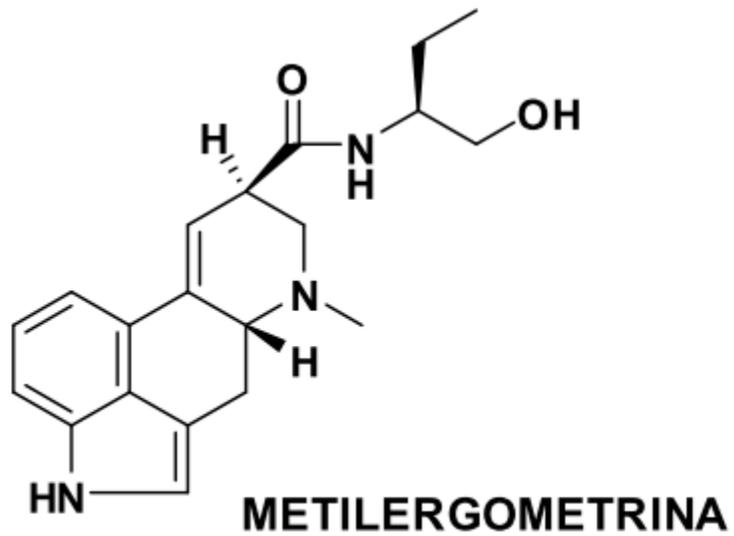
- Ergometrina e Metilergometrina (Methergyn)
 - Induttori delle contrazioni uterine, migliori della ergotamina dato il miglior assorbimento orale e la minore tossicità
- Metisergide (Deseril)
 - Usata nella prevenzione della emicrania (potente antagonista della 5-HT)

Derivati peptidici



R_1	R_2	
CH_3	CH_2Ph	Ergotamina
$CH(CH_3)_2$	CH_2Ph	Ergocristina
(gruppo della Ergotossina)	$CH_2CH(CH_3)_2$	Ergocriptina
	$CH(CH_3)_2$	Ergocorniina

Esempi di alcaloidi ammidici e peptidici



Effetti farmacologici alcaloidi peptidici

- **Ergotamina**
 - Utilizzata contro l'emicrania sotto forma di tartrato (compresse sublinguali)
 - Potente induttore delle contrazioni uterine (effetto secondario)
 - Agonista parziale/antagonista di vari recettori adrenergici periferici e centrali
 - Agonista ai recettori serotoninergici 5-HT_{1B/1D};
- **Diidroergotamina (*Diidergot*) (semisintetica)**
 - efficace contro l'emicrania, privo di effetto collaterale su utero
- **Diidroergotossina e Diidroergocristina**
 - Vasodilatatori usati in geriatria nelle insufficienze cerebrovascolari con blando effetto ipotensivo
- **Bromocriptina (*Parlodel*)**
 - Agonista dopaminergico
 - Utilizzato nel morbo di Parkinson e per controllare la secrezione di prolattina.