

**Riassunto chimica farmaceutica e tossicologica 2 prof zagotto****ACETILCOLINA**

L'acetilcolina è un neurotrasmettitore formato da un azoto quaternario quindi carico positivamente, una catena etilenica e un gruppo acetosi, queste tre caratteristiche sono essenziali per l'interazione con i recettori; questa molecola interagisce con due tipi diversi di recettori, i primi che sono i **muscarinici metabotropici** che sono recettori a 7 eliche transmembrana accoppiati a proteine G, quindi la loro attivazione avrà una risposta lenta. Il secondo tipo di recettori con cui interagisce sono canali ionici a 4 eliche transmembrana che sono i recettori **nicotinici**, questi hanno una risposta più veloce.

**I recettori muscarinici**

Quando attivati hanno diversi effetti come **bradicardia, contrazione di un numero elevato di muscoli** (tratto GI, genito urinario, bronchi contrazione), **vasocostrizione e incremento della secrezione endocrina ghiandolare**. Ce ne sono di 5 tipi, i dispari 1,3,5 sono recettori eccitatori che quindi aumentano la concentrazione di cAMP e IP3 mentre i pari hanno l'effetto opposto quindi inibitore che diminuiscono la cascata di attivazione e la concentrazione di Camp ciclico.

Gli **agonisti muscarinici** sono

- Derivati della colina
- Alcaloidi colinomimetici

Usi terapeutici

- Trattamento dei disturbi della vescica e nella diagnosi di iperattività bronchiale
- Trattamento del glaucoma
- Nel trattamento della perdita di memoria cognitiva nella malattia di alzheimer

**Acetil beta metilcolina o metacolina**, agonista muscarinico idrolizzato dall' AChE

**CARBACOLO**, usato nella cura del glaucoma e per indurre miosi durante la chirurgia oculare

**BETANECOLO**, è il carbammato della metacolina quindi più resistente all'idrolisi viene dato per l'incontinenza urinaria post operatoria e post parto

**Antagonisti muscarinici**

- Alcaloidi presenti in natura
- Derivati semisintetici di questi alcaloidi e sintetici

Prevengono gli effetti del simpatico e del parasimpatico sulle giunzioni colinergiche e nel SNC, causano anche un piccolo blocco dei recettori nicotinici. Hanno dei potenti effetti collaterali *secchezza delle fauci, costipazione, fotofobia e visione offuscata, difficoltà di minzione*. **Quelli noti da più tempo sono alcaloidi a nucleo tropanico**

**ATROPINA**, viene usata in chirurgia oculare come midriatico quindi assorbito per via congiuntivale, gli effetti collaterali sul SNC si presentano ad alte dosi, a quella normalmente usata in chirurgia non hanno effetto

**SCOPOLAMMINA**, viene usata come antiemetico per la nausea e vomito da viaggio, essendo più liposolubile e avendo N terziario ha effetti collaterali maggiori a dose terapeutiche sul SNC in quanto passa meglio la BEE

**PANTOPRAZOLO, BUSCOPAN**. Usato nelle manifestazioni spastico-dolorose del tratto gastroenterico e genitourinario è un inibitore di pompa

**OMOTROPINA**, usato in chirurgia oculare nell'analisi dello strabismo nel test della rifrazione

**TROPIO CLORIDRATO**, usato per il trattamento sintomatico dell'incontinenza, parasimpatico litico o anticolinergico si lega ad alta affinità con M1,2 e 3

**TIOTROPIO BROMURO**, usato come mantenimento del sollievo nei pazienti affetti da BPCO

**IPRATROPIO BROMURO**, scarsamente assorbito viene usato come trattamento della rinite vasomotoria colinergica, si lega ai recettori colinergici in modo non specifico e competitivo impedendo l'ipersecrezione delle ghiandole nasali.

**OSSIBUTINA**, incontinenza urinaria rilassamento del muscolo detrusore della vescica

### Recettori nicotinici

I recettori nicotinici sono canali ionici pentamerici la cui apertura è stimolata da ach. Ne abbiamo di diversi tipi

- NN, che sono i neuronali responsabili della trasmissione del segnale. Sono presenti quelli della midollare del surrene che sono responsabili della sintesi di adrenalina e poi nel SNC
- NM, nicotinic muscolare responsabili della muscolatura liscia

**AGONISTI NICOTINICI**, non mostrano selettività tra i vari sottotipi di nAChRs ma per *nom*, nicotina ed epibatina hanno costituito il modello di sviluppo dei farmaci, la parte essenziale sono i due atomi di n di cui uno protonabile e la loro distanza.

**EPITABINA**, usato come potente analgesico ma può dare una forte ipertensione e paralisi neuromuscolare

**CISTINA**, impiegato nei trattamenti per smettere di fumare

**ANATOXINA A**, è un potente veleno che è in grado di legare irreversibilmente i recettori nicotinici dando depolarizzazione pre e post sinaptica

**ANTAGONISTI NICOTINICI**, i principali antagonisti nicotinici utili in terapia sono antagonisti reversibili e competitivi, sono divisi in due **depolarizzanti**, bloccanti della placca neuromuscolare si legano al recettore e causano una depolarizzazione ma staccandosi più lentamente di ach non avremo un'immediata ripolarizzazione quindi a una rapida depolarizzazione segue una lenta ripolarizzazione → contrazione veloce e rilascio lento. I **non depolarizzanti** invece si legano al recettore senza attivarlo e quindi impediscono il legame di ach, si dividono in **benziltetraidrochinonici e amminosteroidi**

**CURARI, D-TUBOCURARINA** è un rilassante neuromuscolare non depolarizzante lunga durata d'azione 1-2 ore, provoca ipotensione, può provocare rilascio di istamina e broncospasmo

**COMPOSTI A STRUTTURA TETRAIDROISOCINOLINICA**, durata d'azione più breve 30-40 minuti tempo di latenza 2-4 minuti

**STEROIDI, PANCROPRIO BROMURO** antagonista competitivo dell'acetilcolina a livello del recettore nicotinic della placca motrice a **lunga durata**, l'azione termina quando si somministra il sugammadex.

### INIBITORI DELL'ACETILCOLINESTERASI

È un enzima responsabile della degradazione dell'acetilcolina, l'idrolisi è suddivisa in 3 fasi **ATTACCO**, *trasferimento dell'acetile* **TRANSESTERIFICAZIONE**, *IDROLISI dell'estere dell'acetilcolina*. Ognuna delle 3 può essere bersaglio farmacologico in particolare gli antagonisti si legano con maggiore affinità alla tasca catalitica impedendo così l'interazione con ach. Il loro impiego lo si trova principalmente nei farmaci per l'Alzheimer in quanto è necessario aumentare la concentrazione di ach nel cervello migliorando così la funzione cognitiva dei pazienti che risulta diminuita in questa patologia.

**GALANTAMMINA**, inibitore reversibile dell'AchE inoltre aumenta l'azione intrinseca dell'ach sui recettori nicotinici

**DONZEPIL**, carbammati rallentano la terza fase K3 *fisiostigmina, neostigmina e piridostigmina*, inibiscono l'idrolisi dell'acetile della serina

**FISIOSTIGMINA**, indicato per il trattamento del colon irritabile, glaucoma e dispepsia. In studio per la cura d'alzheimer la sua capacità di inibizione dell'enzima poiché protonata somiglia di più ad ach

### RIVASTIGMINA

### ISTAMINA

L'istamina è diffusa in tutto l'organismo ed è coinvolta in molti processi, la sua azione è possibile grazie all'interazione di 4 recettori di tipo GPCR, H1,2,3,4. Nel cervello agisce sia come neurotrasmettitore che come neuromodulatore. L'istamina è implicata in molti processi, a livello cardiovascolare ha effetto ionotropo e cronotropo positivi, modifica l'aggregazione piastrinica e favorisce la riparazione tissutale, a livello della muscolatura liscia è responsabile della broncocostrizione, è un mediatore dell'infiammazione ed infine è responsabile della secrezione acida gastrica. La molecola dell'istamina è formata da un nucleo **imidazolico + una catena etilica ed un'ammina alifatica primaria**. A pH basico è neutra, a pH fisiologico è protonato sul N alifatico a pH acido è diprotonato sul N alifatico ed aromatico.

### **Effetti su H1**

È stato evidenziato come gli antiistaminergici dei recettori H1 agiscano come agonisti inversi, antagonisti, stabilizzando lo stato inattivo del recettore, occupano lo stesso sito catalitico del dell'istamina ma non reagendo con due aa **asparagina e lisina**, lo occupano senza attivarlo. Sono usati per i trattamenti sintomatici dell'allergia, quelli di prima generazione sono sufficientemente lipofili per passare la BEE ed accumularsi nel SNC e dare sedazione e stanchezza, essendo anche in grado di interagire con i recettori muscarinici sono usati come antiemetici, possono anche mostrare attività anestetica locale.

### **PRIMA GENERAZIONE DI ANTIAMMINICI H1**

Sono tutti inibitori reversibili e competitivi, la loro SAR è diversa dalla struttura dell'istamina

1. Catena etilamminica tal quale o leggermente modificata
2. Ammina alifatica sostituita e legata a una catena a 2-3 atomi di C con due sostituenti aromatici, questi ultimi devono avere conformazione NON complanare
3. N terminale può essere dialchilammina o un eterociclo
4. Passano tutti la BEE

**Piperossano fu il primo**, seguito da cromoglicato che inibisce la granulazione dei mastociti e quindi il rilascio di istamina, è estremamente metabolizzato quindi si può usare solo per via topica

**Etilammine**, al termine della catena etilica abbiamo N con legati due atomi aromatici

#### **TONZILLAMINA**

**ANTAZOLINA**, non presenta irritazione locale anche se meno potente. Usato come anestetico locale viene dato in associazione con nafazolina che è un simpatico mimetico con attività alfa adrenergica

**Propillamine**, farmacoforo C

#### **FENIRAMMINA, CLORFENAMMINA, POLARAMIN**

**Etanolammine**, -OCH

**DIFENIDRAMINA, OFENADRINA** usato come antimuscarinico quindi nel parkinson **DOXILAMINA** usato per sintomi da raffreddamento **destrometofano+paracetamolo, EBASTINA**

#### **Derivati dibenzocicloptene**

**CIPROEPTADINA E KETOTIFENE**, si comincia a risolvere il problema dell'effetto centrale e si va verso la seconda generazione unendo i due anelli aromatici con un terzo anello

### **SECONDA GENERAZIONE**

Con la seconda generazione si risolve il problema del passaggio nel SNC mettendo dei sostituenti più ingombranti sull'ammina terziaria, diventano così più selettivi per il recettore H1 e non passano la BEE essendo substrati di una pompa d'efflusso sulla BEE **glicoproteina P**

**FEXOFENADINA**, trattamento sintomatico della rinite allergica, metabolita della terfenadina del CYP3A4

**LEVOCABASTINA**, antagonista dei recettori H1 per effetto topico

**LORATADINA e DESLORATADINA**, la seconda è un prodotto del metabolismo della prima per idrossilazione e perdita di una acetaldeide

**AZELASTATINA**, insieme al ketotifene ha un doppio meccanismo di anti H1 e stabilizzatore dei mastociti

### **ANTIULCERA E ANTIACIDI**

Principali fattori causanti l'ulcera

- Aumento di secrezione gastrica
- Insufficiente protezione della mucosa
- Infezione da helicobacter

La secrezione gastrica acida parte quando avviene il rilascio di gastrina dalle cellule G, che a sua volta va a stimolare i recettori delle cellule ECL che stimola il rilascio di istamina che andando a interagire con gli H2 aumenta la concentrazione di Camp che attiva la pompa protonica

**FARMACI ANTIACIDI**, sono farmaci sintomatici non curativi composti contenenti magnesio e o alluminio o carbonati. Possono causare alcalosi sistemica azione sulla peristalsi intestinale e formazione di CO2 con ritorno acido dovuto ad iperneutralizzazione dell'acidità gastrica

**PROTETTIVI DELLA MUCOSA, SUCRALFATO** complesso formato da idrossido di alluminio basico e saccarosio ottasolfato, formano un gel viscoso a pH acido diventando attivi e prevenendo l'acidità gastrica

**MISOPROSTOLO**, è un analogo sintetico delle PGE usato come antiescretorio gastrico con effetti protettivi sulla mucosa gastroduodenale.

### **ANTAGONISTI ANTI H2**

Sono responsabili del blocco del recettore H2 in modo da bloccare la cascata del segnale e il rilascio di cAMP, in modo dose dipendente. Gli antagonisti hanno struttura con

#### **CIMETIDINA**

- Anello imidazolico leggermente basico, in cui deve essere favorita la forma tau in cui è protonato l'azoto più lontano dalla catena etilmetilica. È necessario mantenere questa conformazione per avere l'interazione quindi riconoscimento del recettore ma non la sua attivazione.
- Metile gruppo +I che favorisce il mantenimento della forma tautomerica tau
- Catena etilmetilica che è isostera del butile ma avendo lo zolfo che è elettrone attrattore permette di avere l'anello imidazolico basico
- Cianoguanidina, polare ma neutra a pH fisiologico 7,4 è al 100% deprotonata il che permette la pura azione antagonista senza agonismo

#### **RANITIDINA**

- Il gruppo furano + la catena diamminometilica è isostero dell'imidazolo
- Stessa catena etilmetilica della cimetidina
- Il gruppo diamminonitroetilico polare ma non ionizzato favorisce l'azione antagonista

Più potente della cimetidina, non avendo l'imidazolo non inibisce la CYP450 avendo la catena laterale basica permette la formazione di sali solubili

### **INIBITORI DI POMPA PROTONICA**

L'inibizione della pompa protonica H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>- ATPasi che è l'ultimo stadio della secrezione acida dello stomaco permetterà di inibire la secrezione acida mediata da qualunque tipo di mediatore. Sono basi deboli pKa circa quattro quindi sono basi libere nel sangue ma a livello dei canalicoli che hanno un pH di 2 sono completamente protonati e non escono più dai canalicoli e le cellule dello stomaco portando ad un'attivazione e ad un accumulo con fattore di accumulazione di circa 1000, la protonazione fa sì che il farmaco di attivi e legghi una cisteina. Nel sito catalitico ci sono 3 diverse cisteine ed ogni farmaco si comporta in modo differente con ognuna di esse e questo permette la loro funzione di bloccaggio

del canale; questa pompa è presente solo nelle cellule parietali ed è l'unico ambiente ad avere un pH così basso. **OMEOPRAZOLO, LANSOPRAZOLO E PANTOPRAZOLO.** Sono tutti formati da un anello piridinico sostituito+linker solfonato + parte lipofila

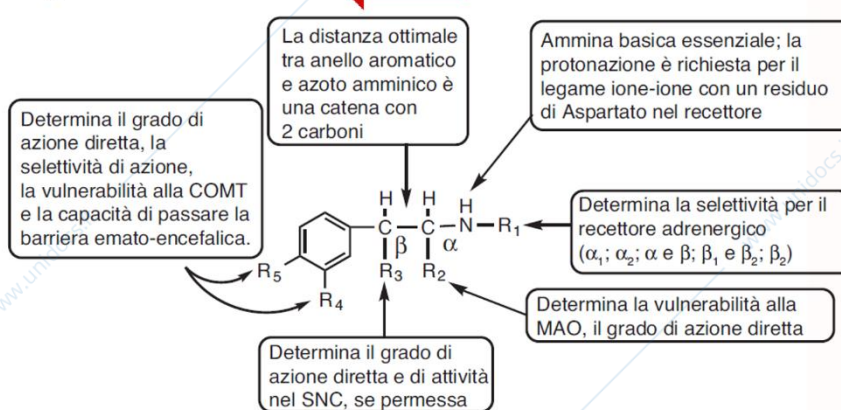
## ADRENERGICI

Noradrenalina, neurotrasmettitore prodotto e liberato dal bottone presinaptico. Adrenalina è invece neuroormone prodotto e secreto dalla midollare del surrene. Questi due neurotrasmettitori reagiscono con recettori GPCR. Ce ne sono di due tipi a seconda della selettività per gli analoghi della nora. Gli **agonisti alfa** sono dei potenti **vasocostrittori** e sono usati per i sintomi da raffreddamento e per le emorragie mentre gli **agonisti beta** sono dei potenti **broncodilatatori** e sono gli agenti più comunemente usati per l'asma. Gli **antagonisti** di entrambi i tipi di recettori sono dei potenti agenti **antipertensivi**. Gli alfa 1 e i beta sono eccitatori quindi favoriscono la via di rispettivamente IP3 e Camp, mentre gli alfa 2 inibiscono la via di camp. Il rilascio di IP3 fa sì che avvenga il rilascio di Ca<sup>+</sup> aumentandone la concentrazione citoplasmatica a seconda del distretto in cui si trovano svolgono ruoli diversi. L'attivazione invece di adenilato ciclasi da parte dei recettori beta aumenta la sintesi di camp mentre la sua disattivazione degli alfa due ne fa diminuire la produzione.

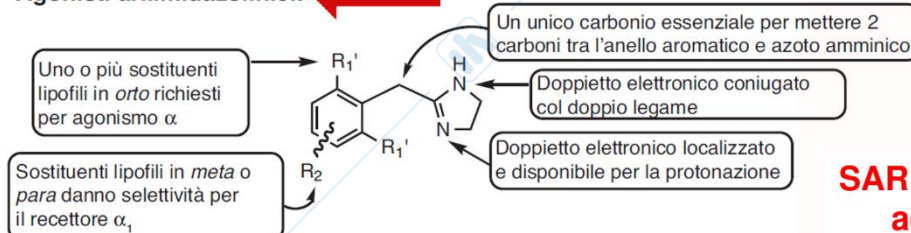
Gli agonisti A1 sono usati in caso di shock, ipotensione e decongestionanti nasali mentre gli antagonisti sono usati come antipertensivi e per l'iperplasia prostatica benigna. Gli agonisti A2 sono usati come antipertensivi, trattamento del glaucoma, sedativi e analgesia. I B1 antagonisti antipertensivi e antiaritmici, gli agonisti B2 sono usati come broncodilatatori. All'aumentare delle dimensioni di R1 si passa da agonisti alfa a beta

## Relazioni struttura-attività per adrenalina per quanto riguarda la preparazione di derivati sintetici

### Agonisti feniletilamminici:



### Agonisti arilimidazolinici:



## SAR degli agonisti adrenergici.

### AGONISTI DEL SISTEMA ADRENERGICO

Il requisito minimo è la presenza del **gruppo amminico alifatico** separato da una catena a due atomi di carbonio da un **anello benzenico sostituito**, se si aumenta l'ingombro del sostituito di n si passa ad agonismo beta, il carbonio che ha il gruppo oh deve essere in configurazione R, sostituenti lipofili maggior penetrabilità e durata più lunga. Nell'anello benzolico è ideale per l'attività è il sistema catecolico. La noradrenalina non è usata come farmaco in quanto è

altamente metabolizzata. L'adrenalina invece viene somministrata come decongestionante nasale o in caso di shock per la potente azione vasocostrittiva e bronco dilatatrice.

**FENILEFRINA, METRAMINOLO E METOSSAMMINA** sono potenti agonisti alfa usati come decongestionanti nasali e per il trattamento dell'ipertensione.

### AGONISTI ALFA DIRETTI

**CLONIDINA ALFA 1 E 2**, fanno parte delle arilimidazoline usate per tutte le forme di ipertensione arteriosa in quanto hanno un effetto agonista sui recettori alfa 2 beta del SNC dando un'inibizione del simpatico quindi vasodilatazione

**NAFAZOLINA**, stati congestivi della congiuntiva, bruciore e prurito della congiuntiva

**OSSIMETAZOLINA E XILOMETAZOLINA**, decongestionante nasale

**TIZANIDINA**, usata per spasticità associata a sclerosi o trauma a carico del midollo

### AGONISTI BETA DIRETTI

L'uso degli agonisti beta è quello di broncodilatatori e come effetto secondario sono stimolanti cardiaci, il capostipite di questi composti è stato l'isoprotenerolo. Sono usati principalmente per via inalatoria quindi gli effetti collaterali sul CV sono ridotti. Sono divisi in base alla durata d'azione.

- **A corta durata d'azione**, 4-6 ore. Sono tutti farmaci non catecolici selettivi per i recettori b2. In grado di promuovere la dilatazione liscia bronchiale **TERBUTALINA**
- **A lunga durata d'azione**, >12 ore. Il **SALMETOLO** sempre agonista per i recettori b2 adrenergici si accumula nei tessuti polmonari da dove poi viene lentamente rilasciato. Avendo una catena laterale molto lunga va a legarsi a un sito esterno al recettore

### AGONISTI ADRENERGICI NON SELETTIVI: EFEDRINA

È un agonista alfa e beta e aumenta la frequenza e la forza di contrazione cardiache, provoca broncodilatazione ma ha effetti anche centrali. Non presenta il sistema catecolico quindi ha una minore interazione con il recettore ma è in grado di scalzare la noradrenalina dalle vescicole e fare in modo che vada ad interagire con i recettori, ha effetto broncodilatatore e vasocostrittore quindi può essere usata come decongestionante nasale.

### SEDATIVI IPNOTICI

#### TRASMISSIONE GABAERGICA

I canali ionici aperti e chiusi da neurotrasmettitori sono responsabili della trasmissione sinaptica veloce. Quelli attivati dal GABA hanno funzione inibitoria e appartengono alla famiglia dei *cys-loop receptor family* assieme ai nicotinici dell'ach. Il GABA è il principale neurotrasmettitore inibitorio, la sua azione si esplica mediante due recettori principali i GABAA che sono responsabili della trasmissione veloce ed i GABAB, che sono GPCR, responsabili di una trasmissione più lenta. **GABAA** appartengono alla classe dei canali ionici per Cl *ligand gated*, la funzione inibitoria è mediata sia da meccanismi pre e postsinaptici. **L'iperpolarizzazione postsinaptica** mediante l'ingresso di cariche negative Cl<sup>-</sup> che impedisce il passaggio del PDA. **GABAB** invece appartengono alla classe dei GPCR, regolano l'apertura dei canali del Ca e del K, sono localizzati nei terminali nervosi presinaptici. I recettori gabab sono divisi in due 1 e 2. L'uno ha poi due isoforme l'1alfa ed il beta. Il B1alfa/B2 neuroni presinaptici mentre B1beta/B2 postsinaptici. Il primo quando è attivo inibisce l'adenilato ciclasi riducendo cAMP ed in tal modo il rilascio di neurotrasmettitore nel bottone sinaptico, vengono anche inibiti i canali del calcio. Il recettore post sinaptico quando attivato inibisce allo stesso modo la formazione di cAMP, si chiudono le pompe di voltaggio dipendenti del calcio, sintesi di CREB ed apertura dei canali del K per iperpolarizzazione del neurone postsinaptico.

Le sostanze che vanno ad interagire col GABA hanno principalmente le funzioni di

- Ipnotici ed anticonvulsivanti → **barbiturici**
- Ansiolitiche, miorilassanti, sedative, ipnotiche ed anticonvulsivanti → **benzodiazepine**

### BARBITUTICI

Furono i primi ipnotici messi in commercio, posseggono proprietà sedativo-ipnotiche, anestetiche ed anticonvulsivanti, hanno però un basso indice terapeutico. Il legame di questi farmaci al recettore GABA aumenta l'affinità del gaba per il suo recettore e quindi porta ad un maggior tempo di apertura dei canali del Cl.

Sono divisi in base alla durata d'azione

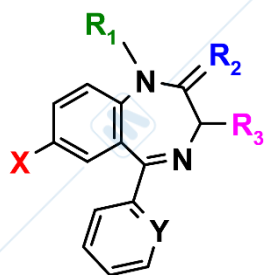
- **Lunga durata d'azione** → **BARBITALE E FENOBARBITALE**, durata di 16h
- **Tempo di vita intermedio** → **AMOBARBITALE E CICLOBARBITALE**, 6-8h, usati come sonniferi per mantenere il sonno
- **Breve durata d'azione** → **ESOBARBITALE**, indurre il sonno 2-3 ore
- **Ad azione ultrabreve** → **TIOBARBITURICI E SECOBARBITALE**, 15-20 minuti usati per brevi interventi o per indurre l'anestesia

## BENZODIAZEPINE

Modulano come i barbiturici le funzioni dei recettori GABA<sub>A</sub> in modo da dare iperpolarizzazione, il sito di legame è stato ben caratterizzato ed è all'interfaccia tra la subunità alfa e gamma, difatti i recettori che sono sprovvisti di quest'ultima non reagiscono alle benzodiazepine. Il legame al loro sito allosterico può dare effetto, agonista, agonista parziale, antagonista o agonista inverso; il legame al sito d'azione fa in modo che aumenti la frequenza di apertura dei canali del Cl

### Relazioni struttura attività per le benzodiazepine

Molte delle benzodiazepine usate oggi in terapia possono essere rappresentate mediante la formula generale:



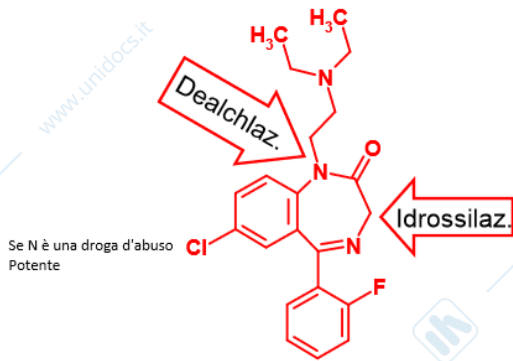
- dove
- R<sub>1</sub>** = alchile o eteroatomo (appartenente a un eterociclo)
  - R<sub>2</sub>** = eteroatomo (che può appartenere a un eterociclo)
  - R<sub>3</sub>** = OH, COOH, alchile.
  - Y** = CH, C-Cl, C-Br, N
  - X** = Gruppo elettron attrattore (Cl, Br, NO<sub>2</sub>,...).

**CLORDIAZEPOSSIDO**, PA ormai abbandonato

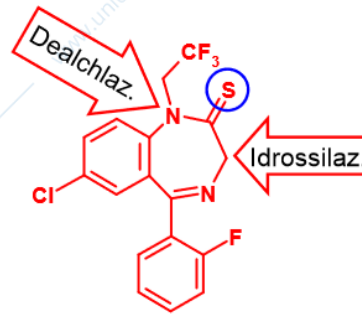
**DIAZEPAM, OXAZEPAM, LORAZEPAM, FLUORAZEPAM** viene metabolizzato da CYP3A4 in due metaboliti attivi uno con un lungo tempo di eliminazione **QUAZEPAM**.

**ESTAZOLAM E TRIAZOLAM**, si aggiunge anello triazolico e si eliminano i problemi metabolici che davano metaboliti con effetto ipnotico-sedativo

Le benzodiazepine hanno però degli effetti collaterali, possono creare alterazioni comportamentali dose dipendenti, tolleranza e dipendenza fisica e depressione del respiro.



**FLURAZEPAM**, viene metabolizzato



**QUAZEPAM**, viene metabolizzato a 2-oxo quazepam e poi N-dealchilato. Entrambi questi metaboliti sono attivi.

### AGONISTI NON BENZODIAZEPINICI

**ZOLPIDEM**, molto selettivo per i GABA<sub>A</sub> in particolare per la subunità alfa 1, ha minori effetti ansiolitici anticonvulsivanti e miorilassanti delle benzo infine prolunga la durata del sonno ma non da sedazione o confusione mentale o problemi di memoria al mattino

### ANTICONVULSIVANTI

#### EPILESSIA

Una crisi epilettica è caratterizzata da una o più scariche neuronali anomale che colpiscono gruppi di neuroni, una crisi isolata non è sufficiente a diagnosticare l'epilessia, perché questa possa essere dichiarata tale è necessario che le crisi si ripetano e non devono essere collegate tra loro o ad un evento scatenante. In una crisi parziale la scarica è confinata in una zona della corteccia, nelle crisi generalizzate la scarica interessa, bilateralmente e diffusamente l'intera corteccia. Alcune volte la lesione focale di una parte dell'emisfero attiva bilateralmente l'intero encefalo causando in tal modo una crisi generalizzata tonico clonica. La terapia è volta al controllo delle crisi.

Il meccanismo dei farmaci è volto a **diminuire la trasmissione neuronale diminuendo la soglia convulsiva senza diminuire l'eccitabilità generale**. i meccanismi d'azione dei farmaci possono essere:

- Limitare l'intenso e ripetuto firing dei neuroni, mantenendo disattivati i canali del K, Na e Ca
- Rafforzare l'inibizione mediata da GABA
- Bloccare la trasmissione glutamatergica
- Inibire l'anidasi carbonica, l'eccitabilità neuronale è dipendente dal pH
- Legare la glicoproteina SV2A

#### Farmaci della parte inibitoria

**TIAGABINA**, inibizione del trasportatore GAT1 quindi inibizione del reuptake di gaba

**VIGABATRINA**, inibizione della demolizione del GABA, mediante inibizione della gabatransamminasi GABA-T,

**GABAPENTINA**, aumento della liberazione di GABA, meccanismo non ancora chiaro

**BENZODIAZEPINE E FENOBARBITALE**, agonismo per il recettore del gaba. I barbiturici meno usati delle benzodiazepine perché essi stessi possono dare crisi, le benzo più usate sono **LORAZEPAM E DIAZEPAM**

#### Farmaci della parte eccitatoria, glutammato e aspartato

**ETOSUCCINAMIDE E VALPRONATO**, inibizione dei canali del calcio di tipo T

**GABAPENTINA PREGABALIN**, inibizione dei canali del calcio di tipo P/Q si riduce il rilascio di neurotrasmettore

**CARBAMAZEPINA, FENITOINA E LAMOTRIGINA**, inibizione dei canali del sodio V dipendenti

**LANCOSAMIDE**, si pensa possa disattivare in modo lento i canali del Na<sup>+</sup> V dipendenti

**LEVETIRACETAM**, unico farmaco in grado di legare la glicoproteina SV2A implicata nel rilascio del neurotrasmettore

**TOPIRAMATO**, agisce sui recettori AMPA e kainato

**FELBAMATE**, agisce su NMDA

### **Farmaci a struttura ureidica, contro crisi parziali e tonico-cloniche**

Le IANTOINE, hanno struttura ureidica con chiusura dell'anello NH, come la **fenitoina** sono poco solubili in acqua ed hanno un basso indice terapeutico inoltre mostra un andamento non lineare della farmacocinetica; si lega ai canali del sodio e ne stabilizza lo stato inattivo; tutte le altre iantoini hanno lo stesso meccanismo d'azione **fosfenitoina, etoina e mefenitoina**

IMMINOSTILBENI, **carbamazepina** è il farmaco di scelta per le crisi parziali generalizzate e tonico cloniche, a differenza della fenitoina per il quale ha lo stesso bersaglio inibizione dei canali del sodio, ha un indice terapeutico più alto e il rapporto tra dose e concentrazione plasmatica è lineare

**Acido valpronico e sodio valproato**, sono usati come monoterapia o t aggiuntiva per le crisi parziali complesse e assenza di convulsioni, il meccanismo sembra collegato a un'inibizione **gabaergica** indiretta sembra che inibisca un suo trasportatore ed altro

### **SEROTONINA**

Il sistema serotoninergico funziona grazie a recettori GPCR ad eccezione dei recettori 5-HT<sub>3</sub> che è un canale ionico. La serotonina è coinvolta in una vasta gamma di processi fisiologici e patologici tra i quali, aggregazione piastrinica, peristalsi e sistema GI...

I recettori 5HT-1, gli agonisti per questi recettori sono usati come ansiolitici l'attivazione di questi recettori causa una riduzione di frequenza di scarica dei nuclei del rafe. Per i recettori invece 5-HT<sub>1b,d,e,f</sub> ne sono stati sviluppati agonisti quali i **triptani** che sono usati nelle cefalee non responsive ai FANS in quanto causano una diminuzione della pressione intracranica questi in particolare sono gli agonisti di 5-HT<sub>1B</sub> e D, effetti collaterali sono nausea vomito dolori addominali e crampi muscolari e vasospasmo periferico.

Gli agonisti di 5-HT<sub>2A</sub> sono impiegati come antipsicotici ed antidepressivi

Antagonisti di 5-HT<sub>3</sub> sono i **SETRONI** usati come antiemetici per il vomito indotto da chemioterapici, **i recettori 5-HT<sub>3</sub> sono localizzati sui terminali delle fibre afferenti vagali in periferia e nella zona chemiorecettore** di innesco del vomito nel SNC. Effetti collaterali cefalea e stipsi. Non essendo antagonisti dopaminergici e non essendo presente il recettore nel nigro-striale non danno effetti extrapiramidali

I recettori 5-HT<sub>4</sub>, sono localizzati soprattutto a livello GI e nel cuore, dove regolano l'attività peristaltica e la forza di contrazione delle fibre atriali cardiache. Sono utilizzati agonisti per il trattamento della costipazione. Questo tipo di recettori sembrano anche coinvolti in processi cerebrali superiori quindi si stanno sviluppando dei farmaci anche per quelli nel SNC per le patologie d'Alzheimer

### **ANTIDEPRESSIVI**

**DISTURBO DEPRESSIVO MAGGIORE**, anche detta depressione unipolare o disturbo unipolare, abbiamo una variazione diurna dei sintomi che peggiorano nelle prime ore del mattino, sono presenti rallentamento o agitazione psicomotoria, associato a segni vegetativi e a deliri congruenti con l'umore

**DISTURBO DISMITICO**, detto anche nevrosi depressiva è meno grave del DDM e spesso coesiste con altri disturbi psichiatrici. La depressione reattiva si ha quando questa origina da un evento scatenante, infine abbiamo il disturbo bipolare che associa a episodi depressivi episodi maniacali.

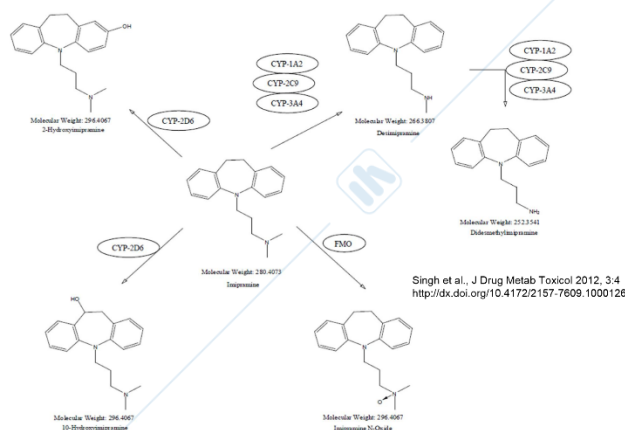
Le teorie secondo la quale si sviluppi la depressione sono molteplici, la prima che fu sviluppata per spiegare l'azione degli antidepressivi triciclici e gli inibitori delle MAO era quella monoaminergica, che sostiene che la depressione sia associata ad una riduzione della concentrazione delle monoammine nel SNC oppure ad un malfunzionamento di gruppi di neuroni monoaminergici. A seguito di queste si svilupparono altre due teorie che sostenevano che non fosse solo importante la concentrazione ma anche la sensibilità recettoriale, fosse importante il bilanciamento tra le concentrazioni ed infine che fosse uno squilibrio dell'asse ormonale a causare il tutto.

L'ultima teoria, quella più interessante, è stata quella dei BDNF, **fattori neurotrofici**. Che spiega come una riduzione di questi fattori che sono i fattori neurotrofici facesse altresì diminuire le connessioni sinaptiche causando così una riduzione delle dimensioni di certe aree, quindi una stimolazione di questi fattori potrebbe far regredire la patologia depressiva ed in più spiega come i benefici degli antidepressivi si vedano dopo molto tempo, tempo nel quale è necessario ristabilire le connessioni sinaptiche.

### ANTIDEPRESSIVI TRICICLICI

Furono i primi antidepressivi di prima generazione, **inibitori non selettivi del riassorbimento delle monoamine**, composti derivati dalle monoammine, non sono selettivi e inoltre bloccano il neurorecettore post sinaptico di *ach*, *istamina* e *adrenalina*, dando effetti collaterali quali, per il blocco di M1 bocca secca, difficoltà della minzione visione offuscata; sugli H1 sedazione ed aumento di peso; alfa 1 ipotensione ortostatica e infine per il blocco dei canali del sodio abbiamo disturbi della conduzione ed aritmie. Per questo la loro finestra terapeutica è molto ridotta e le overdosi che questi farmaci potevano causare hanno spinto alla ricerca di nuovi tipi di farmaci maggiormente selettivi per un recettore/enzima MAO A. i triciclici hanno azione sedativa sui pazienti infatti quelli ansiosi ed agitati tendono a reagire meglio. **IMPIRAMINA E AMOTRIPTILLINA** sono i più potenti ma hanno anche un forte effetto antimuscarinico e cardiaco, **DOXEPINA** per questo risulta migliore **LOFEPRAMINA** invece presenta minori di questi effetti ma può essere epatotossica. Il metabolismo di questi composti comprende l'introduzione di OH degli anelli aromatici e l'ossidazione o la dealchilazione dell'N in catena

#### Antidepressivi, farmaci antidepressivi triciclici Metabolismo dell'imipramina (flavin mono-ossigenasi)



### INIBITORI SELETTIVI DELLA RICAPTAZIONE SERT

Il trasportatore che viene inibito selettivamente è SERT è responsabile della ricaptazione di serotonina dallo spazio sinaptico al neurone presinaptico, inibendo questo trasportatore si aumenta la concentrazione del neurotrasmettitore nello spazio sinaptico e quindi il suo effetto, la serotonina è il neurotrasmettitore implicato nella depressione in quanto in questo quadro patologico si evidenziano dei cali di concentrazioni di esso in circolo **CITAOLPRAM** funziona mettendosi al centro del trasportatore e bloccando il canale per neurotrasmettitore. Oltre al citalopram abbiamo **FLUOXETINA**

### INIBITORI SELETTIVI DELLA RICAPTAZIONE DI NORA SNRI

Tutti gli inibitori selettivi della ricaptazione di nora sono antidepressivi triciclici. La funzione amminica secondaria è fondamentale per la selettività degli SNRI, il sistema triciclico è essenziale per la sua lipofilità ed è importante per l'inibizione del trasportatore di DA. La sostituzione con un alogeno in un anello aromatico e la ramificazione della catena propilica riduce in modo significativo la selettività per SERT e NET, canali della ricaptazione di HT. Sono assorbiti bene e velocemente per via orale e hanno una biodisponibilità piuttosto elevata, l'effetto antidepressivo non si osserva per 2/3 settimane **AMOXAPINA, DESIPRAMINA e ATOMOXETINA** → unica ad avere l'anello in mezzo aperto.

### ANTAGONISTI ALFA2-NORADRENERGICI/SEROTONINERGICI SELETTIVI NaSSA

**MITRAZAPINA** → ha un meccanismo complesso, è un antagonista degli autorecettori alfa2 presinaptici delle sinapsi noradrenergiche mentre degli eterorecettori adrenergici sulle terminazioni presinaptiche serotoninergiche, antagonizzando questi due recettori il farmaco è in grado di aumentare le concentrazioni di nora e 5-HT nello spazio sinaptico

**BURPROPIONE** → è un **inibitore della ricaptazione di dopamina e noradrenalina**, non mostra proprietà anticolinergiche, alfa1 adrenergiche o antistaminiche o inibizione delle mao

### **INIBITORI DELLE MAO → TRIMERETICI**

Gli IMAO inibiscono l'ossidazione metabolica della 5-HT e della NA nei neuroni presinaptici del SNC, mostrano un tempo di latenza che va da pochi giorni a qualche mese e la persistenza degli effetti possono essere di 3 settimane dopo la fine del trattamento, quindi possiamo avere somma degli effetti clinici. L'azione sulle MAO b sono quelle responsabili dei rischi del trattamento se non vengono rispettati alcuni canoni dietetici → niente cibi che contengono **triamina** perché possono dare crisi ipertensive a causa dell'aumento delle catecolammine a livello cardiaco, cosa che si verifica anche per cibi contenenti triptofano, evitare cibi in cui le proteine sono state idrolizzate. Gli inibitori MAO possono interagire anche con molti farmaci in particolare a livello epatico.

### **ISOPRONIAZIDE, ISONIAZIDE FENELZINA**

#### **STABILIZZATORI DELL'UMORE**

La depressione maniacale è un disturbo molto importante, questa classe di farmaci ha effetto sia su episodi acuti che a lungo termine possono anche essere considerati dei preventivi per le patologie maniacali o depressive. Tre farmaci hanno dimostrato un effetto significativo **litio**, **l'acido valpronic** e **la carbamazepina**. I meccanismi sono ancora sconosciuti ma tutti e tre agiscono modificando il segnale intracellulare **dell'inositolo trifosfato IP3**, il litio va anche ad inibire oltre ad IP3 la GSK3 (glicogeno sintasi chinasi 3)

#### **ANTIPISICOTICI**

Disturbo mentale, frequente e grave, caratterizzato dalla perdita di contatto con la realtà (psicosi), allucinazioni (false percezioni), anomalie del pensiero, appiattimento affettivo (coartazione emotiva), riduzione motivazionale, disturbi del comportamento sociale e lavorativo. I **sintomi positivi** sono caratterizzati da un eccesso o un'alterazione delle funzioni normali (allucinazioni, delusioni, pensiero disordinato, movimento disordinato); i sintomi **negativi** da una diminuzione o perdita delle funzioni normali; i **sintomi cognitivi** riguardano la capacità di comprendere e usare informazioni e la mancanza di attenzione.

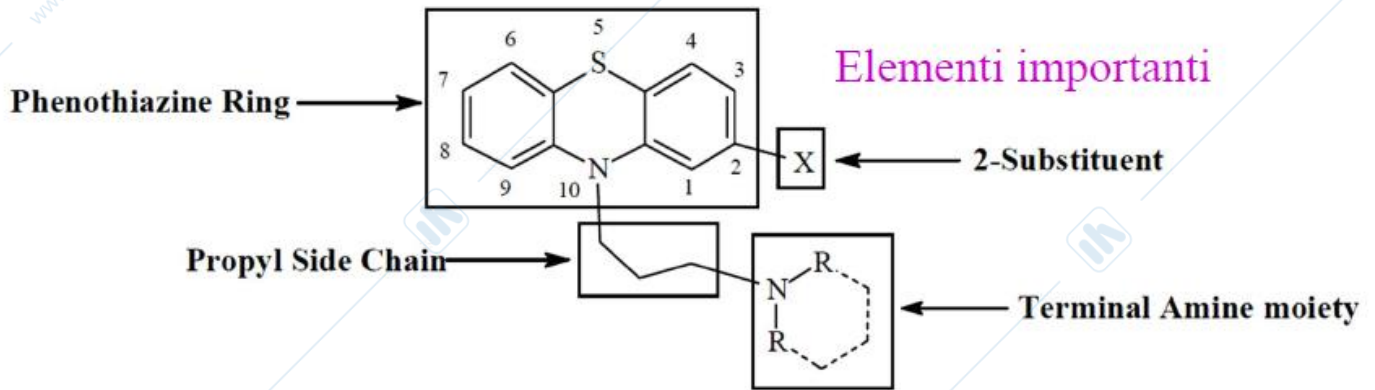
Gli antagonisti dei recettori dopaminergici D2 sono il perno per la terapia farmacologia della schizofrenia, quasi tutti i neurotrasmettitori sono coinvolti in questa patologia ma i principali sono i dopaminergici. La schizofrenia è caratterizzata da allucinazioni, disturbi comportamentali, psicosi, bizzarrie dell'umore. I farmaci usati fino ad ora sono usati per diminuire le stranezze ed i sintomi positivi, nessuno può curare i sintomi cognitivi, la perdita di materia grigia è correlata alla perdita di contatti neuronali. I primi farmaci furono **RESERPINA e CLORPROMAZINA**

La terapia farmacologica ad oggi si basa su due classi di farmaci i **tipici**, primi sviluppati che vanno ad interagire unicamente con il recettore della dopamina inibendolo, principalmente è il D2. Quelli **atipici** invece che sono i più recenti vanno ad interagire con anche gli altri neurotrasmettitori quindi serotonina, istamina e catecolaminergica; gli atipici sono in genere più potenti e più "sicuri". Di solito gli antipsicotici sedano il paziente senza alterarne lo stato di coscienza.

#### **FARMACI DI PRIMA GENERAZIONE**

I recettori D2 del sistema mesolimbico non sono solo implicati a mediare i sintomi positivi della psicosi ma anche il normale sito di ricompensa del cervello, il nucleo accumbens. **L'attivazione del recettore D2 implica una diminuzione di cAMP una minor permeabilità di K e Ca, un antidopaminergico può dare effetti extrapiramidali simili al Parkinson.** Le caratteristiche importanti per l'interazione con il recettore sono il sistema tricyclico della **fenotiazina**, il sostituente in posizione 2, la catena spaziatrice con 3 metilene e il gruppo amminico. In posizione 1,(3), e 4 sostituenti diminuiscono l'attività dopaminergica. Perché l'ammina terminale vada a legarsi col recettore è preferibile sia terziaria sostituenti

sull'N più grandi di etile eventualmente ad anello sono meno attivi e le migliori sono piperazine, piperidine e N,N-dimetilammine



Hanno un estensivo metabolismo epatico, I principali percorsi metabolici sono: N-dealchilazione ossidativa (OND), Nossidazione (N-OX), idrossilazione aromatica (AH), ossidazione dello zolfo (SOx) (FASE I). i principali sono **FENOTIAZINE E TIOXANTENI, PIERAZINA, FLUFENAZINA**

### ALLOPERIDOLO e ANALOGHI

Per l'attività antipsicotica è essenziale un gruppo amminico legato al C4 dello scheletro butirrofenonico, variazioni sull'azoto terziario sono tollerate, la sostituzione del gruppo chetonico con un altro gruppo 4-fluorofenile porta ad un derivato con effetto antipsicotico potente, i più potenti hanno il fluoro in posizione para sui fenili.

### ANTIPSIKOTICI ATIPICI

Sono usati oltre che per la schizofrenia anche per la depressione maniacale e depressiva del disturbo bipolare.

### DERIVATI DIARILAZEPINICI, CLOZAPINA QUIETAPINA

Sono antagonisti D2 e parziali agonisti, sono antagonisti di 5-HT<sub>2</sub> → si riducono gli effetti collaterali extrapiramidali. Sono composti lipofili attivi per via orale e con proprietà farmacocinetiche simili. Vengono metabolizzate per n-ossidazione, n-dealchilazione e glucoronazione

### DERIVATI DEL BENZOISOXAZOLO E BENZOIDOTIAZOLO

Hanno un meccanismo simile alle diariazepine per quanto riguarda l'alta affinità per 5-HT<sub>2A</sub> mostrano anche elevata attività antagonista sui recettori D2 presenti nello striato e nella corteccia del cervello. **RISPERIDONE ILOPERIDONE**

### ARIPIRAZOLO

È un'arilpiperazina legata ad un chinolone, ha un meccanismo differente rispetto le altre due classi, ha affinità e attività parziale agonista sui recettori D2, elevata affinità per i recettori GPCR serotoninergici, agonista parziale per 5-HT<sub>2A/C</sub>, **agonista sugli autorecettori D2 in questo modo inibisce la sintesi di dopamina e il suo rilascio**. È molto biodisponibile per via orale, è molto legato alle proteine plasmatiche e ha una lunga durata d'azione. Metabolizzato da CYP3A4 → idrossilazione, dealchilazione e deidrogenazione questo da un metabolita attivo.

### PARKINSON

Il Parkinson è associato ad una perdita dei neuroni della substantia nigra che causa un deficit del segnale dopaminergico ed anche ad inclusioni intracellulari di aggregati di asinucleina, la malattia si manifesta per valori inferiori del 60-80% della concentrazione di dopamina. Nello striato la dopamina modula l'attività dei neuroni gabaergici → nel morbo di Parkinson abbiamo una variazione dell'impulso eccitatorio verso la corteccia motoria.

Nel malato di parkinson avendo deficienza dei neuroni dopaminergici che dalla **substanza nigra** vanno ad interagire (-) nello **striato** con un segnale inibitorio, un neurone ach che esso stesso stimola positivamente un neurone gabaergico che va a interagire con un neurone **talamico** (-) mediante un segnale inibitorio che attiva però un neurone glutammaergico (+) sulla **corteccia** che va ad attivare la via motoria → nel malato di Parkinson invece abbiamo una

mancata attivazione della corteccia per la deficienza di dopa, inoltre aumenta lo stimolo colinergico. In una persona sana Gli input di via diretta ed indiretta si sommano per dare un calo dell'inibizione talamica sulla corteccia, poiché il talamo esso stesso stimola la corteccia motoria, possiamo dire che un aumento dell'attività del SNpc promuove l'attività motoria.

- Via diretta → attivazione dei D1 stimola il segnale dei neuroni nello striato → **inibisce il segnale gaba** nei neuroni del globus pallidus interno e sub nigra → aumenta il segnale eccitatorio che va a stimolare la corteccia
- La via indiretta → attivazione dei D2 inibizione dei neuroni che proiettano nel globus pallidus esterno → inibizione dei neuroni glutammatergici del subtalamico
- Nel malato di Parkinson abbiamo una diminuzione dell'inibizione talamica → aumento dell'inibizione della corteccia

## TERAPIA FARMACOLOGICA

La terapia farmacologica palliativa o curativa è volta ad una diminuzione dei sintomi e non ad un blocco della progressione della malattia, continua ad essere volta ad un aumento della trasmissione dopaminergica nello striato.

Quindi possiamo avere farmaci che causano un aumento della biosintesi di dopamina, stimolano il rilascio, ne stimolano il recettore direttamente, ne inibiscono il metabolismo oppure ne riducono il riassorbimento. Complessivamente si usano agonisti recettoriali dopaminergici, IMAO, agonisti muscarinici e antagonisti glutammatergici.

La terapia con Levodopa rimane la più efficace cura farmacologica che da una riduzione della sintomatologia soprattutto la rigidità e la bradicinesia, l'effetto più comune è l'irritazione gastrica, dopo 5 anni di terapia con levodopa alcuni pazienti iniziano a manifestare effetto on/off, interazioni con altri farmaci possono aumentare la bradicinesia, interazioni con altri agonisti dopaminergici diversi dalla dopamina vengono somministrati insieme a un ridotto dosaggio di dopa.

**AMPOMORFINA**, agonista dei recettori D1 e 2 ha una pka di circa 9 ma è sufficientemente lipofila per passare la BEE può anche essere data per via sottocutanea o per infusione continua

**BROMOCRIPTINA**, è un agonista dei D2-3 nel parkinson è particolarmente utile quando inizia a manifestarsi l'effetto on-off

**CARBERGOLINA**, è un agonista D2 e un parziale agonista di D3-4 mentre è completamente inattivo su D1 ed ha una lunga emivita

**LISSURIDE**, agonista parziale sui D2-3-4 e anche D1 migliora o elimina il tremore, l'ipocinesia e la discinesia

**PERGOLIDE**, agonista D1-2 dato come terapia secondaria o aggiunto a levodopa

**PRAMIPEXOLO e ROPINIROLO**, sono agonisti D2, hanno emivite relativamente lunghe e danno effetti più duraturi e stabili di l-dopa

## IMAO

Inibendo il metabolismo della dopamina ne andiamo ad elevare le concentrazioni nel cervello. **SAFINAMIDE e SELEGILINA**, sono usati come trattamento aggiuntivo per pazienti in cura con l-dopa o carbidopa che manifestano episodi on-off. Hanno un esteso metabolismo epatico

**FENELZINA E TRANICIPROMINA**, sono inibitori irreversibili delle mao, sconsigliati in pazienti in cura con l-dopa per rischio di provocare crisi ipertensive e delirio

## INIBITORI COMT, TOLCAPONE ed ENTACOPNE

Contengono un residuo catecolico nitrato e inibiscono le COMT. Possono dare effetti centrali e periferici

## ANTAGONISTI MUSCARINICI

**TRISFERIDENE, BIPERIDENE** questo ha una spiccata azione anticolinergica centrale è coadiuvante in tutte le forme di parkinson.

**OFENADRINA**, al pari della scopolamina inibisce i recettori muscarinici dell'ach e inibisce il reuptake dopamina, dato in associazione con l-dopa ne potenzia gli effetti.

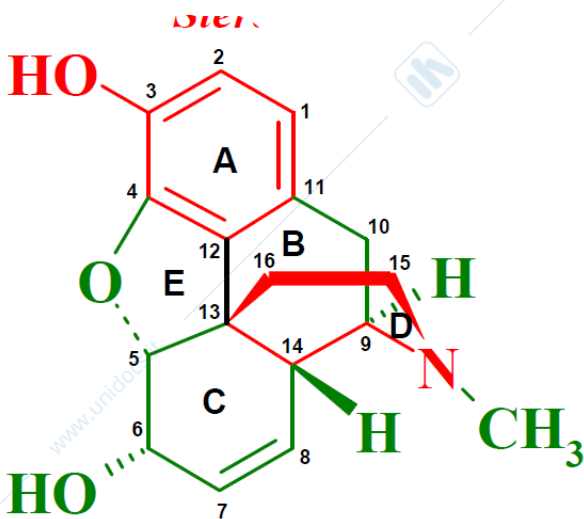
**METIXENE**, antimuscarinico simile all'atropina usato per la cura sintomatica

**AMANTIDINA e MEMANTIDINA**, la seconda è un antagonista non competitivo dei NMDA V dipendenti e modula gli effetti tonici del glutammato.

### TERAPIA DEL DOLORE → OPIOIDI

I farmaci oppioidi esercitano i loro effetti analgesici legandosi ai recettori mu-oppioidi che si trovano principalmente nelle zone cerebrali deputate alla percezione del dolore, dal dolore indotto dalle risposte emotive e nel centro della ricompensa che sono alla base della percezione del piacere e del benessere; questi recettori nel resto del corpo e cervello esercitano altri effetti oppioidi comuni, come ad esempio quelli del tronco cerebrale sono responsabili delle crisi respiratorie associate ai casi di overdose. I leucociti circolanti contengono peptidi oppioidi che all'attivazione travasano all'adesione delle molecole, questi peptidi oppioidi endogeni od esogeni si legano ai recettori

I recettori oppioidi sono mu, gamma e k e della nocicettina rispettivamente MOP, DOP, KOP E NOP, sono recettori accoppiati a proteine G e la loro attivazione comporta un'inibizione dell'adenilato ciclasi e ridurre cAMP, diminuiscono conduttanza dei canali voltaggio dipendenti del Ca, o aprire i canali del K rettificati, è inoltre possibile attivare le vie delle fosfolipasi C modulare l'attività del canale di Ca nella membrana plasmatica. Nei 4 recettori in cui il dominio di legame dei recettori è molto conservato sono caratteristici *aspartico*, forma un legame elettrostatico con ammina protonata *istidina*, che con una molecola d'acqua lega l'ossidrilico fenolico, *tirosina* che fa legame idrofobico p-o con la tirosina della morfina. → **la parte tirosinica della morfina funge da messaggio quindi cosa fare (farmacodinamica) mentre il resto della molecola porta l'indirizzo (farmacocinetica)** l'isomero levo è di solito il più attivo come analgesico.



l'anello C → conformazione pseudobarca dovuta alla presenza del doppio legame in 7,8 e alla costrizione dovuta ad E, l'attività dei derivati senza doppio legame è maggiore perché assume conf a sedia + stabile

la giunzione B/C è cis quindi i due anelli sono ad angolo retto i tricyclici in cis sono più potenti mentre i tetracyclici sono più potenti quelli in trans

l'anello A può essere visto come il sostituente in 4 dell'anello piperidinico D e il sistema **4-FENILPIPERIDINICO può essere considerato il farmacoforo**. Negli oppioidi multiciclici l'anello D è perfettamente perpendicolare ad A che forza l'interazione del fenolo con istidina.

Con oppioidi multiciclici si intendono quei derivati in cui sono stati eliminati gli anelli E e C.

La morfina è impiegata nel trattamento del dolore acuto e cronico di tipo severo è legata per il 30% alle proteine plasmatiche ed è metabolizzata nel fegato, il metabolismo cambia a seconda delle vie di somministrazione, abbiamo una demetilazione ma anche una minima parte di glucuronazione in 6 che da composto molto attivo. Per la codeina ad esempio. Si vede la competizione tra CYP3A4, che inattiva la codeina) e il CYP2D6 che la trasforma in morfina (~10%).

### Effetti collaterali

#### Oppioidi multiciclici – Analgesici Agonisti m

- Sedazione (Morfina, Morfeo...)
- Costipazione (nessuna tolleranza)
- Depressione respiratoria (causa di morte in caso di sovradosaggio)
- Nausea

- Miosi o "pupille puntiformi" (nessuna tolleranza)
- Rilascio di istamina (da agonisti con 6-OH)
- Aumentata pressione intracranica
- Esposizione alla dipendenza (nessuna tolleranza)

#### AGONISTI K

- Sedazione
- Nausea
- Aumentato lavoro cardiaco (solo pentazocina e butorfanolo)
- Disforia (depressione/irritazione - principalmente pentazocina e butorfanolo)
- Rischio di esacerbazione del dolore in pazienti maschi
- Aumentata pressione intracranica
- Aggravamento di sintomi di astinenza in pazienti che hanno sviluppato dipendenza da agonisti m

**IDROMORFONE** → agonista mu più liposolubile ha una maggiore biodisponibilità della morfina, sembra avere anche meno effetti collaterali comunque da dipendenza

**OSSIMORFONE** → ha maggior selettività per il recettore mu quindi un'attività analgesica maggiore

**BUPREMORFINA** → agonista mu parziale di elevata lipofilia molto più potente della morfina 30v e con maggior durata d'azione

**CODEINA** → è di per se un debole agonsita oppiaceo ma deve il suo effetto al prodotto metabolico di demetilazione che da morfina 10% ed è maggiormente assorbito per via orale si usa anche per sopprimere il riflesso centrale della tosse Si vede la competizione tra CYP3A4, che inattiva la codeina) e il CYP2D6 che la trasforma in morfina (~10%).

#### IDROCODONE e OSSICODONE

**LEVOFRANOLO**, ha forma tetraciclica quindi via l'anello E selettivo per i mu, da meno effetti collaterali quali nausea e vomito ed ha un'emivita maggiore

**NALBURFINA e BUTAFRONOLO**, agonisti KOP simili alla pentazocina ma con minori effetti psicomimetici essendo agonisti k danno minore depressione respiratoria

*Gli antagonisti (naloxone, natrexone...) sono usati in caso di overdose da oppioidi normalizzano la frequenza respiratoria, lo stati di coscienza l'attività intestinale e la dimensione delle pupilla*

#### AGONISTI MU FLESSIBILI

**MEPERIDINA** → ha una minore potenza della morfina, induce minore stipsi e ritenzione urinaria ma è sconsigliato per il dolore cronico in quanto per la tossicità dei suoi metaboliti *eccitazione, convulsioni allucinazioni*. È preferibile nel travaglio alla morfina perché da meno depressione respiratoria.

**FENTALIN** → molto più potente della morfina ma di minor durata è usato per il dolore acuto o per il dolore cronico severo perché di rapido assorbimento provoca minori effetti cardiovascolari della morfina.

**CARFENTALIN** → analgesico 1000v più potente della morfina e per questo di difficile dosaggio

**METADONE** → agonista m ben assorbito per os va ad accumularsi nei tessuti soprattutto nel cervello si lega per il 90% alle proteine plasmatiche ed ha una lunga emivita possiede anche proprietà antitussive

#### OPPIOIDI CON DOPPIA AZIONE

**TRAMANDOLO** → debole agonista mu efficace nel dolore lieve e moderato anche grazie alla sua capacità di inibire la ricaptazione di nora e serotonina con quindi un potenziamento del controllo discendente della nocicezione

#### TAPENTADOLO

#### MEPTAZINOLO NON MORFINICO

## ANESTETICI LOCALI

L'azione farmacologica si basa sul blocco della generazione della propagazione dell'impulso della fibra nervosa in maniera prevedibile e reversibile. Eliminano la sensibilità e quindi la percezione degli stimoli nocicettivi, **un anestetico locale dovrebbe inibire reversibilmente le fibre nervose sensitive senza influenzare quelle motorie e dare un'anestesia rapida e duratura senza dare effetti tossici sistemici**. Bloccano la conduzione nervosa modificando la propagazione del potenziale d'azione a livello assonale, bloccano i canali del sodio per i quali hanno affinità per lo stato sia attivo che inattivo.

La struttura di un bloccante dei canali del sodio deve avere una regione carica positivamente e da un gruppo aromatico, il gruppo N<sup>+</sup> reagisce con una fenilalanina del dominio IV e con una leucina del dominio III mentre il gruppo aromatico interagisce con una tirosina e un'asparagina. Per agire l'anestetico deve essere in forma protonata **idrofilica**, ma per oltrepassare la membrana deve essere in forma neutra lipofila. L'anestetico locale è quindi formato come un sale cloridrato. Come tale le molecole esistono in stato quaternario e non sono in grado di penetrare il neurone. Quindi il tempo d'azione è direttamente collegato alla quantità di molecole che si convertono in struttura terziaria liposolubile quando esposte a pH fisiologico.

**SAR** → la porzione aromatica da lipofilità, il legame estereo è metabolizzato da *pseudocolinesterasi plasmatiche* il legame amidico *epatico*, il linker serve ad aumentare la lipofilia mentre troppo lungo si perde l'azione, l'ammina terziaria è quella che da idrofilicità ed interagisce col recettore in forma protonata. La parte lipofila è solitamente un derivato dell'acido benzoico sostituito con sostituenti elettrondonatori in *o* e *p* che *auementano l'attività* o dall'anilina sempre con sostituenti elettrondonatori.

Le molecole di anestetico si legano alla faccia interna del canale impedendo l'ingresso massivo di ioni sodio che sono responsabili della fase di depolarizzazione, oltre a questa fase farmaco dinamica sono importanti le proprietà chimico fisiche della molecola che influenzano la farmaco cinetica e determinano **potenza, durata e tempo di latenza**.

- **Liposolubilità**, coeff di ripartizione olio/acqua. Maggiore è questo dato maggiore sarà la potenza però si rischia che l'anestetico venga sequestrato dal tessuto adiposo peridurale
- **Costante di dissociazione, pka 7,8 e 8.9**, tanto maggiore è la pka rispetto al ph tanto minore sarà il farmaco in forma neutra e quindi aumenterà la latenza
- **Legame alle proteine**, è direttamente proporzionale alla durata dell'anestetico
- **Vasodilatazione**, si pensa che questo effetto sia dovuto al bloccaggio dei canali del sodio delle fibre del simpatico

## ANESTETICI LOCALI AMMINOESTERI

**PROCAINA**, deriva dalla cocaina ha gruppo anilino più estere e ammina + due gruppi etilici, è idrolizzata in vivo mediante esterificazione che restituisce paba

**PRILOCAINA**, è idrolizzata più velocemente della lidocaina però ha meno effetti sul SNC rispetto le altre ammidi

**LIDOCAINA**, risolve il problema dell'instabilità chimica deriva dall'alcaloide gramina, ha pka 7,8 e viene usata con o senza adrenalina

## ANESTETICI GENERALI

Gli anestetici generali sono una classe di composti per i quali non è stato ancora trovato un recettore specifico d'azione ma sono state proposte varie teorie, tutte su recettori canale del SNC

- GABAA inibitori, potenziati da allotano, propofolo tiopentale
- Recettori NMDA eccitatori, inibiti da ketamina

Quando un anestetico si scioglie nel doppio strato lipidico lo deforma e quindi modifica anche la risposta fisiologica alle proteine immerse in essi in particolare i canali ionici, questo provoca un malfunzionamento del neurone, questo provoca un malfunzionamento del neurone in particolare un difetto della conduzione ionica che è alla base della conduzione del pda. Quelli endovenosi si usano per indurre l'anestesia mentre quelli inalatori per il suo mantenimento; quelli endovenosi hanno una rapida insorgenza ed una fine dell'effetto per redistribuzione dei tessuti quelli inalatori permettono di controllare il livello di anestesia.

## **ENDOVENOSI**

**TIOPENTALE**, è un barbiturico ad azione ultrarapida, 30 secondi, causa una diminuzione del metabolismo e del flusso sanguigno cerebrale e della pressione intracranica, può dare ipotensione e depressione respiratoria

**PROPOFOLO**, è l'anestetico più usato fa insorgere l'effetto in 30-40 secondi e la sua azione dura 15 minuti

**KETAMINA**, molto potente ha azione rapida e breve antagonista non competitivo del neurotrasmettitore eccitatorio glutammato blocco del canale, ha scarse proprietà ipnotiche. da incubi e allucinazioni al risveglio anche per 24 ore

## **INALATORI**

Non vengono quasi mai dati da soli di solito vengono associati ad oppiacei, rilassanti muscolari ed ansiolitici. Le caratteristiche più importanti per il funzionamento degli anestetici inalatori sono, **solubilità nel sangue** con coefficiente di ripartizione sangue/gas, la **solubilità nei lipidi** con coefficiente di ripartizione **olio/gas**, la **pressione parziale** e la **gittata cardiaca**.

Il principale fattore che influenza la velocità di induzione e di recupero, che è dovuta al raggiungimento di equilibrio di pressioni parziali tra *alveoli-sangue-tessuti* è il **coefficiente di ripartizione sangue/gas**, più basso è più veloci sono induzione e risveglio, più alto è più lenti saranno. Il **coefficiente di ripartizione olio/gas** invece è indice della potenza dell'anestetico quindi maggiore sarà e maggiore sarà la potenza per la sua capacità di concentrarsi nel tessuto cerebrale. **MAC** → minima concentrazione alveolare è la minima quantità di anestetico in % all'aria respirata che nel 50% dei pazienti abolisce i movimenti e la responsività al dolore chirurgico, ed è inversamente proporzionale alla potenza.

**PROTOSSIDO D'AZOTO** → è il più sicuro mac elevata bassa potenza, basso coefficiente sangue gas

**ALOTANO** → coefficiente relativamente basso, induzione piacevole, stimolazione vagale → sopprime la contrattilità del miocardio e riduce la pressione sanguigna può causare aritmie. Broncodilatatore → utile nei pazienti asmatici ma epatotossico

**ENFLURANO** → basso coefficiente, deprime la contrattilità cardiaca e la pressione, tachicardia riflessa da evitare nei pazienti epilettici

**SEVOFLURANO** → coefficiente basso, non è irritante e non ha effetti sul sistema cardiovascolare e respiratorio.