

I Farmaci β Bloccanti

Il filo del discorso...

Nelle precenti lezioni abbiamo trattato:

- Sistema simpatico
- localizzazione e struttura delle sinapsi noradrenergiche periferiche;
- biosintesi e rilascio della noradrenalina;
- recettori per la noradrenalina (adrenocettori);
- sistemi di interruzione del segnale: ricaptazione, catabolismo

Agenda

Recettori adrenergici:

β recettori - struttura, localizzazione e funzione

β bloccanti

proprietà generali

classificazione

farmacocinetica

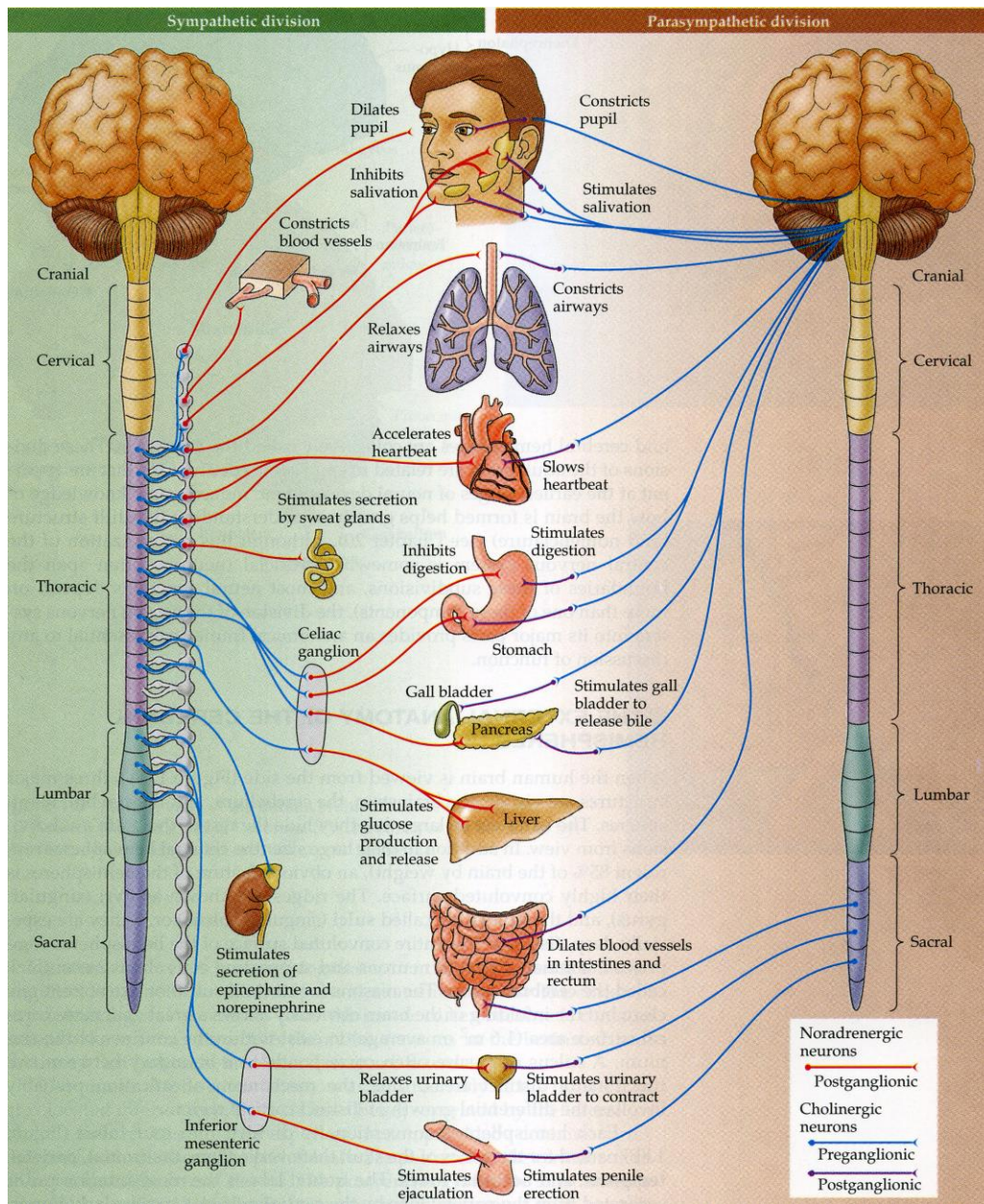
usi terapeutici

controindicazioni e effetti collaterali

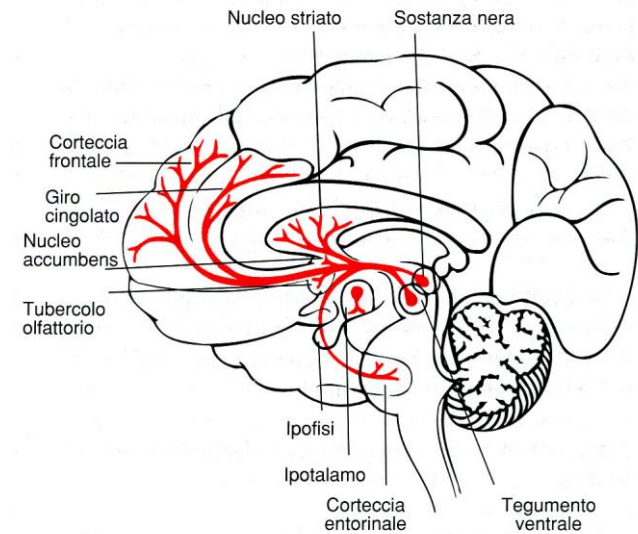
interazioni

La noradrenalina

- Un ormone e un neurotrasmettitore.
- **Ormone**: secreta con l'adrenalina (rapporto 1:4) dalla midollare del surrene.
- **Neurotrasmettitore**: secreta dai neuroni post-gangliari ortosimpatici e da specifiche popolazioni neuronali nel SNC.



Distribuzione della noradrenalina nel SNP e nel SNC



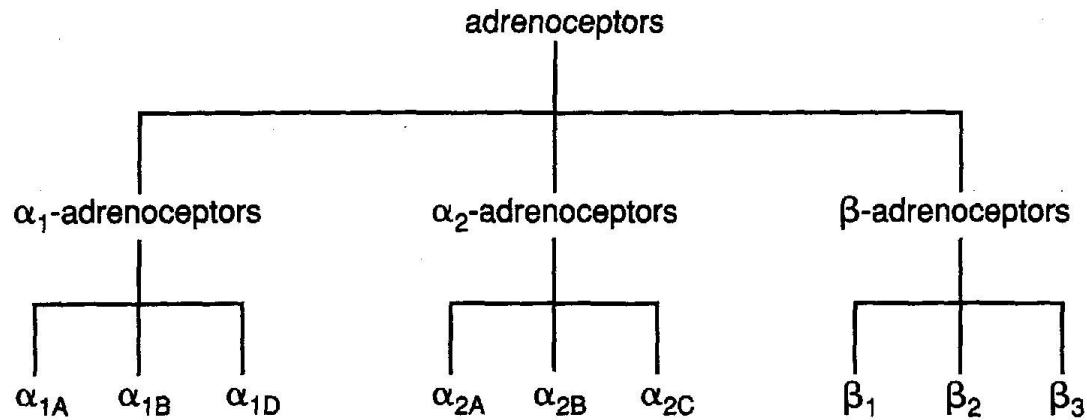
Principali effetti dell'attivazione ortosimpatica

- **Occhio**: midriasi.
- **Miocardio**: effetti cronotropo, dromotropo, batmotropo e inotropo positivi.
- **Vasi**: contrazione (vasodilatazione nel distretto muscolare scheletrico).
- **Muscolatura liscia bronchiale**: rilassamento.
- **Muscolatura liscia gastrointestinale**: rilassamento (contrazione degli sfinteri).
- **Muscolatura liscia vescicale**: rilassamento detrusore, contrazione dello sfintere.
- **Metabolismo**: aumento liberazione di glucosio e di acidi grassi.

⇒ **reazione di lotta e fuga**

Recettori

- Tre sottotipi.
- Classificati dal punti di vista farmacologico e molecolare.
- Appartengono tutti alla superfamiglia dei recettori con 7TM, accoppiati a proteine G.

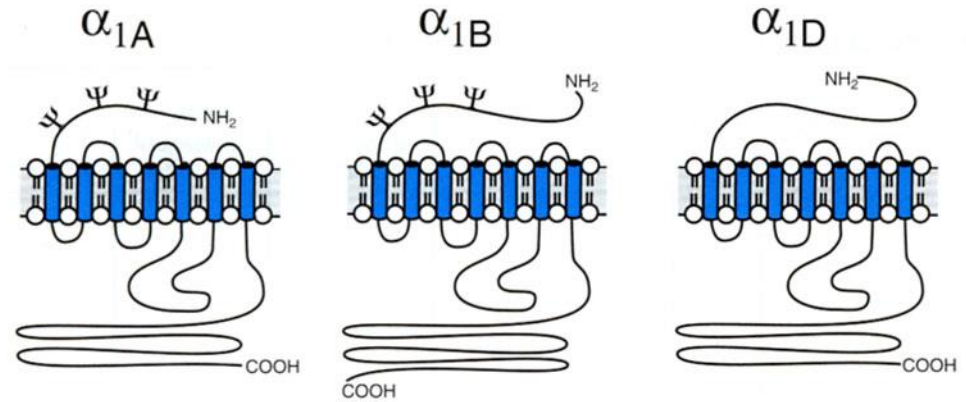


Classificazione farmacologica degli adrenocettori

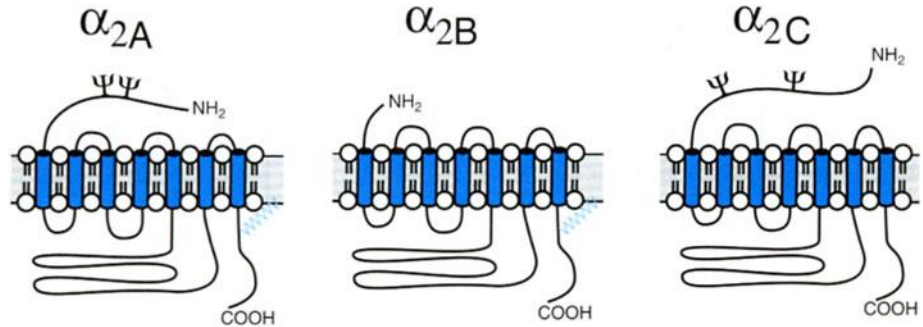
nome	trasduttore	agonisti selettivi	antagonisti selettivi
α_{1A}	$G_{q/11}$	A61603	SNAP5089, RS17053
α_{1B}	$G_{q/11}$	--	--
α_{1D}	$G_{q/11}$	--	BMY7378
α_{2A}	$G_{i/o}$	ossimetazolina	BRL44408
α_{2B}	$G_{i/o}$	--	imiloxan
α_{2C}	$G_{i/o}$	--	--
β_1	G_s	denopamina, xamoterolo	CGP2071A, atenololo
β_2	G_s	terbutalina, fenoterolo	ICI118551
β_3	$G_s G_{i/o}$	BRL37344, CL316243	SR59230A

Adrenocettori

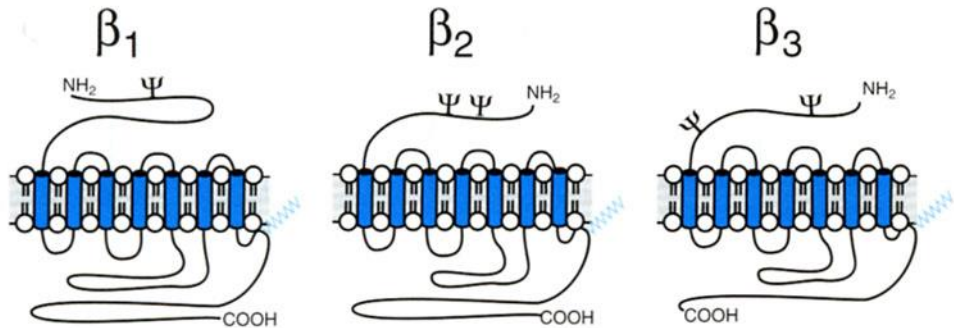
α_1 -adrenocettori



α_2 -adrenocettori



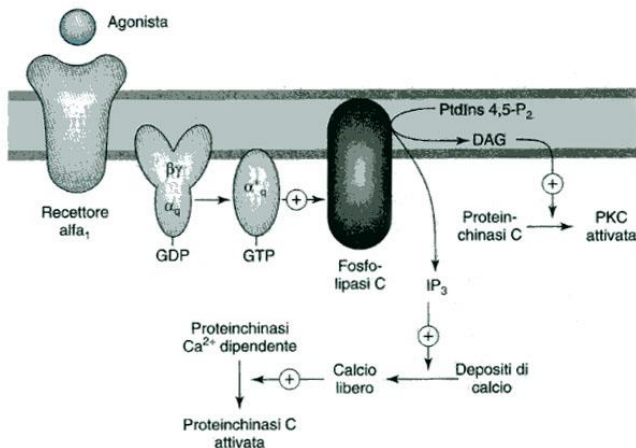
β -adrenocettori



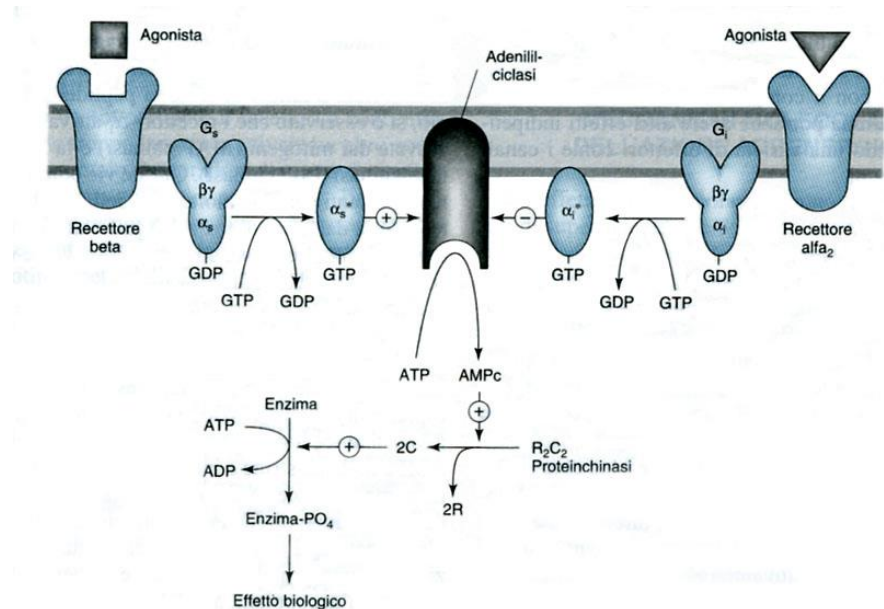
Sistemi di trasduzione del segnale

- I recettori α_1 attivano la fosfolipasi C.
- I recettori α_2 inibiscono l'adenilato ciclastasi (aumentano la permeabilità al K^+ , riducono la permeabilità al Ca^{2+}).
- I recettori β attivano l'adenilato ciclastasi.

α_1 -adrenocettori



α_2 - e β -adrenocettori

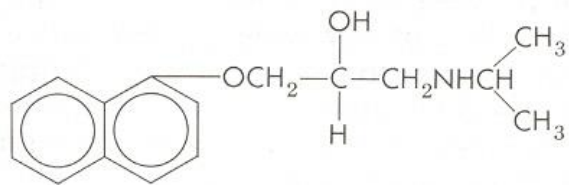


Distribuzione e principali funzioni degli α -adrenocettori

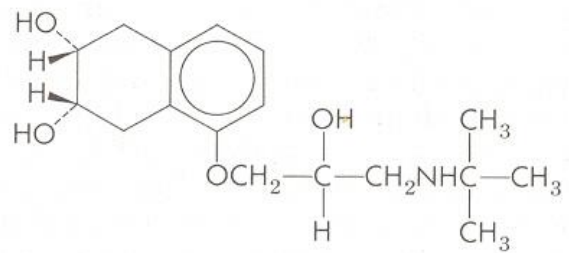
recettore	tessuto	risposta
α_1	Muscolo radiale dell'iride	Contrazione
	Muscolatura liscia dei vasi	Contrazione
	Muscolatura liscia degli sfinteri	Contrazione
	Fegato	Glicogenolisi, gluconeogenesi
	SNC	Veglia, secrezione ACTH, LH
α_2	Terminazioni SNV	Inibizione release NA e ACh
	Piastrine	Aggregazione
	SNC	Aumento ingestione di cibo

Distribuzione e principali funzioni dei β -adrenocettori

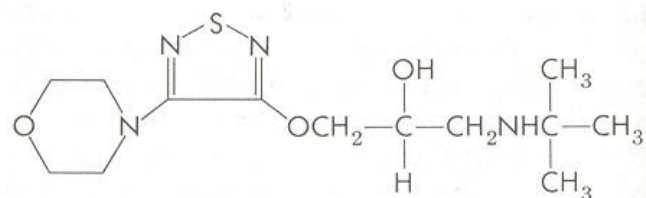
recettore	tessuto	risposta
β_1	Cuore	Effetto cronotropo, dromotropo, batmotropo e inotropo positivo
	Rene	Aumento secrezione renina
β_2	Muscolatura liscia dei vasi muscolari	Rilassamento
	Muscolatura liscia di stomaco e intestino	Rilassamento
	Muscolatura liscia dei bronchi	Rilassamento
	Muscolatura scheletrica	Glicogenolisi
	Fegato	Glicogenolisi
β_3	Tessuto adiposo	Lipolisi



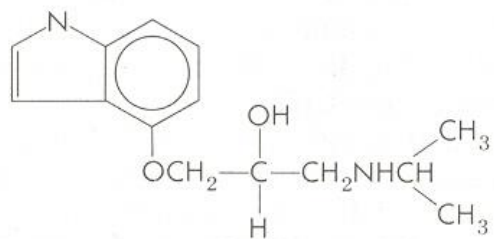
Propranolol



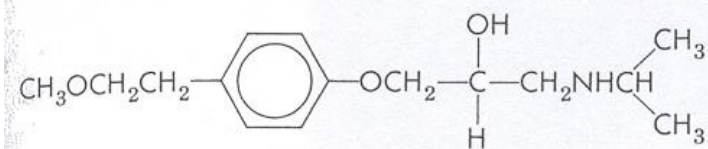
Nadolol



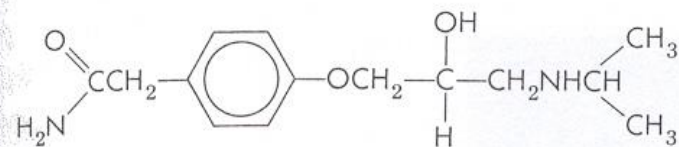
Timolol



Pindolol



Metoprolol



Atenolol

Proprietà generali sistema cardiovascolare (I)

- **Cuore**

Gli antagonisti β -adrenergici:

↓↓ la frequenza cardiaca

↓↓ la contrattilità miocardica

↓↓ la gittata cardiaca

↓↓ la velocità spontanea di depolarizzazione dei
pacemaker ectopici

↓↓ la velocità di conduzione attraverso gli atri ed il
nodo AV

↑↑ il periodo refrattario del nodo AV

Proprietà generali sistema cardiovascolare (II)

- **Coronarie**: miglioramento del flusso coronarico ($\uparrow\uparrow$ O₂), grazie al rallentamento della frequenza
- **Ipertensione**: $\downarrow\downarrow$ della PA negli ipertesi. Meccanismi:
 - blocco del rilascio di renina dall'app. iuxtaglomerulare
 - $\downarrow\downarrow$ della gittata cardiaca
 - $\downarrow\downarrow$ delle resistenze vascolari periferiche (in cronico)

Proprietà generali altri effetti

- **Apparato respiratorio**: i β -bloccanti non selettivi bloccano i recettori β_2 adrenergici della muscolatura liscia bronchiale (negli asmatici possibile broncocostrizione fatale)
- **Effetti metabolici**: i β -bloccanti non selettivi possono compromettere il recupero dell'ipoglicemia in pazienti con DM tipo II, riducono il rilascio degli a. grassi liberi dal tessuto adiposo, aumentano la concentrazione plasmatica di trigliceridi, riducono le HDL
- **Altri effetti**: bloccano il tremore indotto dalle catecolamine, bloccano l'inibizione della degranulazione dei mastociti

Tab. 26.7. Proprietà farmacodinamiche dei principali β -bloccanti.

Nome	Cardioselettività	ISA	MSA
Acebutololo	+	+	+
Alprenololo	-	++	+
Atenololo	+	-	-
Betaxololo	+	-	($\pm$)
Mepindololo	-	+++	($\pm$)
Metoprololo	+	-	+
Nadololo	-	-	-
Oxprenololo	-	++	+
Pindololo	-	+++	($\pm$)
Propranololo	-	-	++
Sotalolo	-	-	-
Timololo	-	-	-

ISA = attività simpaticomimetica intrinseca;

MSA = attività anestetico-locale.

I β bloccanti ISA- inducono una iniziale riduzione della gittata cardiaca ed un aumento delle resistenze vascolari periferiche.

I β bloccanti ISA+ hanno un minor effetto sulla frequenza cardiaca e sulla gittata cardiaca e diminuiscono le resistenze vascolari periferiche per stimolazione parziale dei recettori β_2 .

Classificazione

- **Affinità relativa per recettori β_1 e β_2**
- **Attività simpaticomimetica intrinseca**
- **Attività anestetico locale**
- **Blocco dei recettori α -adrenergici**
- **Differenza nella liposolubilità**

Affinità relativa per recettori β_1 e β_2

- **Non selettivi:** uguale affinità per recettori β_1 e β_2 (*propranololo*)
- **Selettivi:** affinità per $\beta_1 > \beta_2$ (*metoprololo*, *atenololo*)

Attività simpaticomimetica intrinseca

- **Antagonisti puri: propranololo**
- **Agonisti parziali: in assenza di catecolamine, attivano i recettori β (pindololo, oxprenololo, acebutololo)**

Blocco dei recettori α -adrenergici

- **Labetalolo**
- **Carvedilolo**

Differenze nella liposolubilità

- **Liposolubili:** rapido assorbimento, considerevole metabolizzazione epatica di primo passaggio, elevato legame con le proteine plasmatiche, elevata penetrazione nel SNC (propranololo)
- **Idrosolubili:** rapido assorbimento, minore effetto di primo passaggio epatico, maggiore emivita, scarsa penetrazione nel SNC (nadololo, atenololo)

Farmacocinetica

- **Tutti attivi dopo somministrazione orale**
- **Variamente metabolizzati dal fegato**
- **Per alcuni, esiste un effetto di primo passaggio**
- **Altri, secreti immodificati**
- **Eliminazione:**
 - **renale** (atenololo, nadololo)
 - **epatica** (propranololo, metoprololo)
 - **mista** (timololo, pindololo)

Antagonisti β -adrenergici non selettivi e selettivi



**ENTRIAMO
UN PO' PIU'
NEI
DETTAGLI?**

Antagonisti β -adrenergici non selettivi

Propranololo

- Uguale affinità per recettori β_1 e β_2
- no attività simpaticomimetica
- non blocca i recettori α -adrenergici
- altamente lipofilo
- completamente assorbito dopo somministrazione orale
- metabolizzato prev. epatica
- biodisponibilità: 25%
- il 90% del farmaco in circolo è legato alle proteine plasmatiche
- emivita: 3-5 h
- entra facilmente nel SNC

Antagonisti β -adrenergici non selettivi

Pindololo

- discreta attività simpaticomimetica intrinseca
- moderata attività stabilizzatrice di membrana
- moderatamente liposolubile
- quasi interamente assorbito dopo somministrazione orale
- il 50% è metabolizzato a livello epatico (il restante 50% è eliminato immodificato nelle urine)
- elevata biodisponibilità
- emivita: 4 h
- dosaggio: 2.5-7.5 mg x 3 v/die

Antagonisti β -adrenergici non selettivi

Labetalolo

- antagonista competitivo anche a livello dei recettori α -adrenergici
- blocco selettivo dei recettori α_1 -adrenergici (vasodilatazione)
- blocco dei recettori β_1 e β_2
- attività agonista parziale sui β_2 ed inibizione della captazione della NA
- assorbito a livello intestinale
- clearance di primo passaggio con biodisponibilità 20-40%
- metabolizzato ampiamente dal fegato, solo una piccolissima quota si trova immodificata nelle urine
- emivita: 8 h
- dosaggio: 200-600 mg x 2/die

Antagonisti β -adrenergici non selettivi

ALTRI:

- **Carteololo**: disponibile come collirio
- **Pembutololo**: non in vendita in Italia, dotato di attività simpaticomimetica intrinseca
- **Levobunolo**: disponibile in soluzione oftalmica per il trattamento del glaucoma

Antagonisti β 1-adrenergici selettivi

Metoprololo

- **no attività simpaticomimetica intrinseca**
- **assorbito quasi completamente dopo somministrazione orale**
- **metabolismo di primo passaggio, metabolizzato dal sistema delle monoossigenasi a livello epatico, solo il 10% è immodificato nelle urine**
- **emivita: 3-4 h (necessità di due somministrazioni quotidiane)**
- **dosaggio: 25-200 mg x 2/die**

Antagonisti β 1-adrenergici selettivi

Atenololo

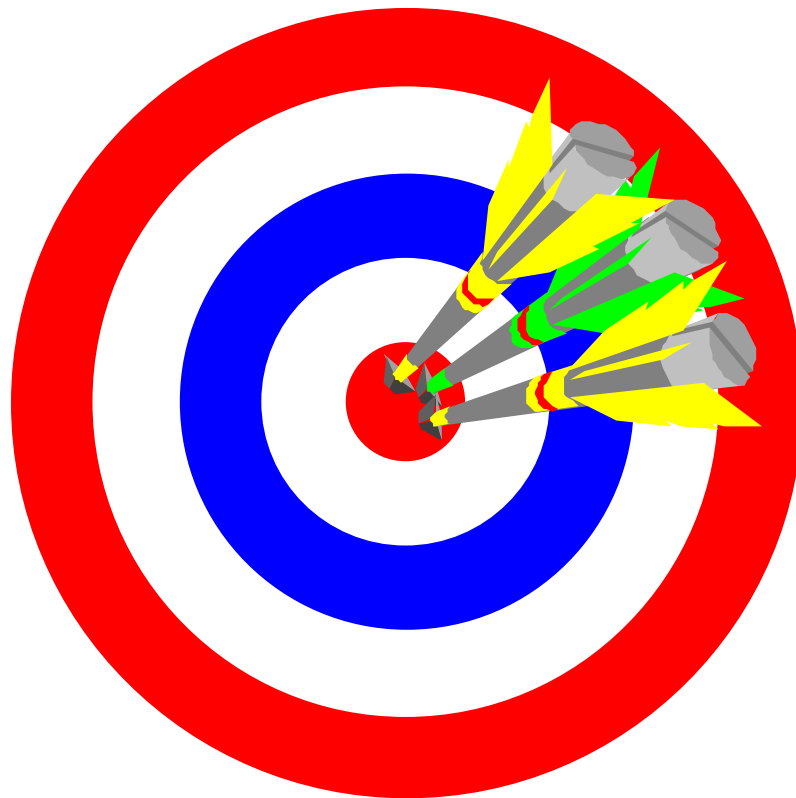
- no attività simpaticomimetica intrinseca
- molto idrofilo, penetra nell'encefalo in misura ridotta
- assorbito circa al 50%, quasi tutto raggiunge il circolo
- escreto per lo più immodificato nelle urine
- attenzione all'accumulo in pazienti affetti da insufficienza renale
- emivita: 5-8 h
- dosaggio: 50-100/die

Antagonisti β 1-adrenergici selettivi

Acebutololo

- possiede attività simpaticomimetica intrinseca
- assorbito per os, viene metabolizzato ampiamente a metabolita attivo (diacetololo) a cui è dovuta la maggior parte dell'attività del farmaco
- emivita: 3 h (acebutololo); 12 h (diacetololo)
- eliminato con le urine
- dose: 400-1200 mg in due somministrazioni

Usi terapeutici



Ipertensione arteriosa

Proprietà

- **media intensità d'azione**
- **inizio lento e graduale**
- **durata d'azione protratta**
- **no ipotensione ortostatica**
- **scarsi effetti sulla funzione renale**

Indicazioni

- **angina pectoris**
- **pregresso IMA**
- **aritmie cardiache**
- **prolasso mitralico**

**Minor efficacia:
anziani, fumatori, razza
nera**

Aritmie

Tutti i β -bloccanti sono ugualmente efficaci nella prevenzione e nel trattamento delle aritmie ventricolare, e nel rallentare l'elevata frequenza ventricolare associata alle tachiaritmie atriali

IMA-sindrome coronarica acuta, angina stabile (I)

Gli antagonisti β -adrenergici:

- riducono intensità e frequenza degli attacchi di angina da sforzo
- riducono il rischio di IMA di circa il 13%
- riducono la mortalità del 20%
- usati dopo un IMA, riducono l'incidenza di MCI (metoprololo, propranololo, timololo)
- sono controindicati nell'angina da vasospasmo

IMA-sindrome coronarica acuta, angina stabile (II)

L'assunzione va iniziata gradualmente e progressivamente incrementata, regolando il dosaggio in modo da portare la FC a 55-60 bpm (50 bpm nei casi di pazienti ad alto rischio)

IMA-sindrome coronarica acuta, angina stabile (III)

- **Metoprololo:** 5 mg ev in bolo in 3 iniezioni ad intervalli di 1-2 min, seguiti dopo 15 min-2h da 25-50 mg x os ogni 6-8 h per 48 h; poi mantenimento con 100 mg x 2
- **Atenololo:** 5 mg ev in 2-5 min seguiti da altri 5 mg dopo 5 min; 1-2 h dopo 25-100 mg/die
- **Propranololo:** 0.1-1 mg ev lentamente seguiti dopo 1-2 h da 40-80 mg ogni 6-8 h

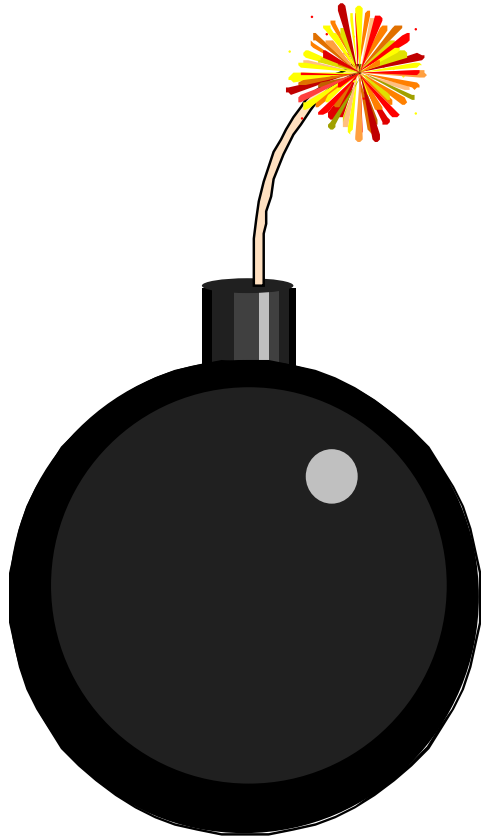
ALTRE CONDIZIONI PATOLOGICHE (I)

- **Post-IMA:** maggiore sopravvivenza e ↓ frequenza di nuovi ricoveri ospedalieri per scompenso
- **Scompenso cardiaco:** ↓ del rischio di ospedalizzazione e ↓ della mortalità in paz. con scompenso di grado lieve, moderato e severo (bisoprololo, carvedilolo, metoprololo)
- **Emicrania:** propranololo e timololo sono approvati dall'FDA per la prevenzione dell'emicrania
- **Ipertiroidismo e tireotossicosi:** ↓ i sintomi legati alla iperattività adrenergica; inibizione della conversione periferica T4 → T3 (propranololo)

ALTRE CONDIZIONI PATOLOGICHE (II)

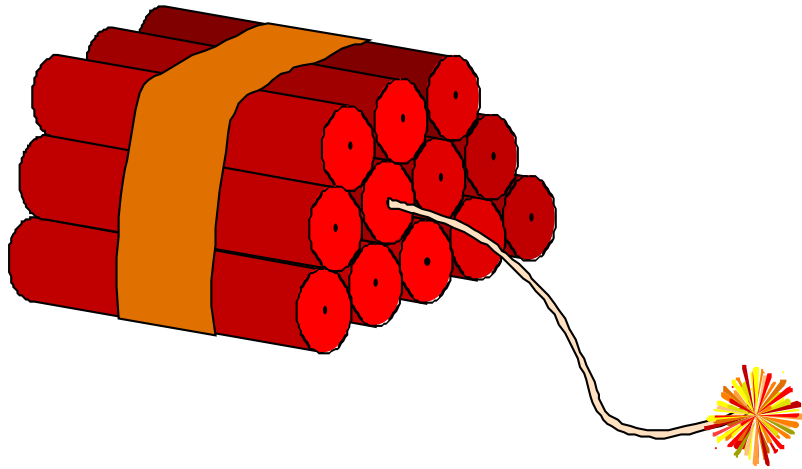
- **Aneurisma aortico (s. di Marfan):** ↓ della forza di contrazione cardiaca, ritardando la progressiva dilatazione aortica e l'eventuale dissezione
- **Glaucoma cronico ad angolo aperto:** timololo ↓ la pressione intraoculare (↓ velocità di produzione dell'umor acqueo)
- **Altri usi:** tremore essenziale (approv. FDA), cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva, feocromocitoma, ipertensioni maligne)

Controindicazioni



- severa bradicardia (< 50 bpm)
- BAV
- PA sistolica < 90 mm Hg
- insufficienza cardiaca di grado severo
- asma o broncospasmo
- severa depressione
- vasculopatia periferica
- diabete: monitorare glicemia!!

Effetti collaterali



- **sistema cardiovascolare**
- **apparato respiratorio**
- **sistema nervoso centrale**
- **metabolismo**
- **altri**

Sistema cardiovascolare

- scompenso cardiaco congestizio
- bradicardia
- sindrome da iperattività simpatica (in caso di sospensione brusca)
- peggioramento dei sintomi di vasculopatie periferiche
- fenomeno di Raynaud

Apparato respiratorio

- Aumento delle resistenze a livello delle vie respiratorie (i β_1 -selettivi sono preferibili nei pazienti con asma)

Sistema nervoso centrale

- disturbi del sonno ed insonnia
- incubi notturni
- allucinazioni
- affaticamento
- depressione

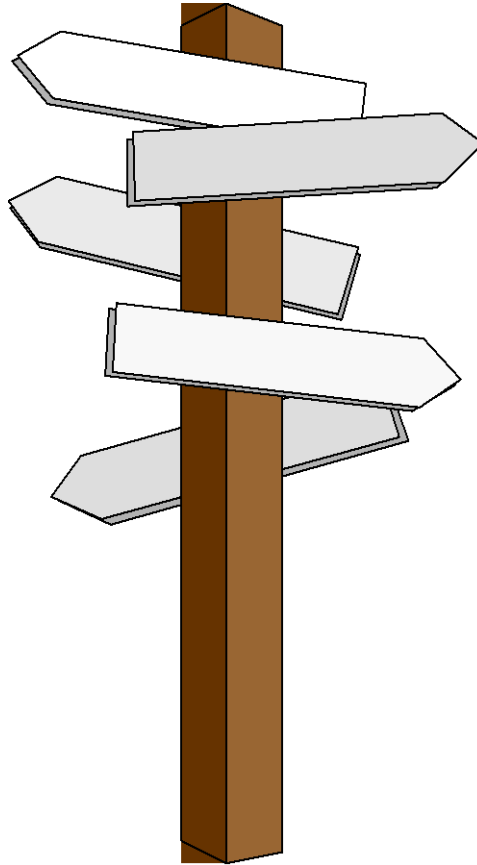
Metabolismo

- aumento dei trigliceridi
- aumento degli effetti ipoglicemizzanti

Altri

- anoressia, nausea, vomito, dispepsia, stipsi, diarrea
- tossicità epatica (labetalolo)
- riduzione della libido ed impotenza
- reazioni allergiche (eruzioni cutanee, eritema), non dose-dipendenti

Interazioni con altri farmaci



Interazioni (I)

- **sali d'alluminio e colestiramina** possono ridurre l'assorbimento
- **fenitoina, fenobarbital e rifampicina** inducono a livello epatico gli enzimi metabolici diminuendo le concentrazioni plasmatiche del propranololo
- **cimetidina ed idralazina** aumentano la biodisponibilità di propranololo e metoprololo per riduzione del metabolismo
- l'associazione con **verapamil** o **diltiazem** può provocare blocco cardiaco per gli effetti additivi sul sistema di conduzione

Interazioni farmacologiche (II)

- gli effetti antipertensivi possono essere antagonizzati dai simpatico-mimetici
- **alcool** e **fumo** diminuiscono l'efficacia dei β -bloccanti ($\uparrow$ del metabolismo)
- associazione con **teofillinici**: $\uparrow$ la tossicità di questi ultimi
- associazione con **clonidina** e **α -metildopa**: possibile ipertensione paradossa
- associazione con **clorpromazina**: $\uparrow$ l'effetto di entrambi (reciproca $\downarrow$ del metabolismo)
- **estroprogestinici**: $\uparrow$ l'effetto dei β -bloccanti ($\downarrow$ del metabolismo)

Un'occhiata speciale al...

CARVEDILOLO



Farmacologia

- si lega ai recettori β_1 -adrenergici a basse concentrazioni (ordine di nM)
- ha uguali costanti di legame per i recettori β_1 e β_2 (no cardioselettività)
- buona affinità per i recettori α -adrenergici
- assenza di ISA
- blocco > sui recettori β che sugli α

Effetto cardioprotettivo del carvedilolo

Numerosi studi in vitro ed in vivo su modelli animali hanno messo in evidenza una maggior efficacia del carvedilolo rispetto agli altri beta-bloccanti in modelli di ischemia-riperfusione.

Table 2
Recent Clinical Trials Impacting Heart Failure Therapeutic Practice

Trial Acronym	Clinical Setting	Drug or Intervention
COMET	CHF	carvedilol vs metoprolol
COPERNICUS	NYHA III-IV HF	carvedilol vs placebo
CAPRICORN	Post MI HF	carvedilol vs placebo
BEST	Chronic HF	bucindolol vs placebo
Val-HeFt	CHF	valsartan vs placebo
VALIANT	Post MI HF	valsartan vs captopril
CHARM-Alternative	CHF-ACEI intolerant	candesartan vs placebo
CHARM-Added	CHF-on ACEI	candesartan vs placebo
CHARM-Preserved	CHF-LVEF $\geq 40\%$	candesartan vs placebo
CHARM Programme	CHF overall	candesartan vs placebo
EPHESUS	post-MI HF	eplerenone
OVERTURE	CHF	omapatrilat vs enalapril
DIAMOND-CHF	CHF	dofetilide vs placebo
MACH-I	CHF	mibefradil vs placebo
MOXCON	CHF	moxonidine vs placebo
MADIT-II	post-MI HF	ICD
SCD-HeFt	CHF	ICD vs placebo vs amiodarone
MIRACLE	CHF	CRT
MIRACLE-ICD	CHF	CRT/ICD
COMPANION	CHF	CRT vs CRT/ICD vs Med Rx

CHF, chronic heart failure; MI, myocardial infarction; CRT, cardiac resynchronization therapy (biventricular pacing); ICD, implantable cardioverting defibrillator. See text for trial acronym definitions.

Ruolo del blocco α -adrenergico nell'azione cardioprotettiva del carvedilolo

Lo sviluppo di scompenso di grado moderato e grave indotto da occlusione coronarica è risultato associato all'↑ dei recettori α ed alla ↓ dei recettori β a livello del miocardio sano.

La stimolazione cronica dei recettori α_1 cardiaci determina ipertrofia dei cardiomiociti in coltura e può contribuire allo sviluppo della cardiomiopatia da catecolamine.

Proprietà antiossidanti del carvedilolo

- Possiede una potente azione antiossidante, attribuita alla presenza di una porzione carbazolica nella sua struttura chimica.
- La sua attività antiossidante è 10 volte maggiore di quella della vitamina E, ma alcuni suoi metaboliti (che sono 50-100 volte più potenti di carvedilolo), possono essere anche 1000 volte più potenti della vit. E.
- Protegge contro i radicali liberi dell'ossigeno a concentrazioni corrispondenti ai livelli plasmatici ottenuti clinicamente con dosi comprese tra 25 e 50 mg/die.
- Agisce come antiossidante inibendo direttamente l'acquisizione di elettroni, salvaguardando invece i meccanismi endogeni di difesa antiossidante (in particolare, induce un aumento dei livelli della vit. E e dei gruppi SH del glutathione e delle proteine). Questa proprietà assicura effetti di protezione nei miociti e nelle cellule endoteliali.

Effetti antiapoptotici del carvedilolo

Carvedilolo, somministrato in vivo a conigli sottoposti a ischemia e riperfusione, induce una riduzione del 77% del numero di miociti apoptotici nell'area ischemica

Questa azione sembra essere solo in parte dipendente dall'effetto protettivo legato al β -blocco. Propranololo, infatti, somministrato ad un dosaggio che produce un β -blocco di grado simile, ha determinato una riduzione soltanto del 39% del numero di miociti apoptotici.

L'effetto antiapoptotico del carvedilolo può essere, almeno in parte, riconducibile alla sua specifica attività antiossidante.

Uso del carvedilolo in età pediatrica

In una casistica di pazienti pediatrici affetti da scompenso cardiaco congestizio (cardiomiopatia dilatativa, patologie cardiache congenite) che non miglioravano a seguito di trattamento convenzionale (digitale, ACE-inibitori, diuretici), l'utilizzo del carvedilolo ha consentito, a 6 mesi, di migliorare significativamente la frazione di eiezione dal 36% al 54%

Fine

Antagonisti β -adrenergici non selettivi

Nadololo

- affinità per recettori β_1 e β_2
- no attività simpaticomimetica intrinseca
- no attività stabilizzatrice di membrana
- assorbito parzialmente a livello intestinale
- ridotte concentrazioni e livello encefalico
- biodisponibilità: 25%
- escreto in gran parte immodificato nelle urine
- emivita: 20 h (monosomministrazione)
- dosaggio: 40-160 mg/die

Antagonisti β -adrenergici non selettivi

Timololo

- no attività simpaticomimetica intrinseca
- no attività stabilizzatrice di membrana
- ben assorbito a livello gastrointestinale
- moderato metabolismo di primo passaggio
- metabolizzato a livello epatico, solo una piccola quota si ritrova immodificata nelle urine
- emivita: 4 h
- dosaggio: 20-60 mg/die

Antagonisti β -adrenergici non selettivi

Carvedilolo

- antagonista α β -adrenergico con attività anche sugli α_1 -adrenergici
- no attività simpaticomimetica intrinseca
- proprietà antiossidanti ed attività stabilizzante di membrana
- altamente lipofilo, assorbito per via orale
- biodisponibilità 25%, quasi completamente legato a proteine plasmatiche
- effetto di primo passaggio del 60-75%, eliminato per via biliare, solo piccole quantità sono eliminate dal rene sotto forma di metaboliti
- emivita: 6-10 h
- dosaggio: 6.25-50 mg in due somministrazioni giornaliere

Antagonisti β -adrenergici non selettivi

Sotalolo

- no attività simpaticomimetica intrinseca
- no attività stabilizzante di membrana
- azione antiaritmica (indipendente dal blocco β -recettoriale)
- assorbito rapidamente dopo somministrazione orale
- biodisponibilità 100%, solo in piccola frazione legato a proteine plasmatiche
- eliminato quasi interamente per via renale immodificato
- emivita: 10-15 h
- dosaggio: 80-320 mg x 2/die

Antagonisti β 1-adrenergici selettivi

Esmololo

- **minima attività simpaticomimetica intrinseca**
- **no attività stabilizzante di membrana**
- **somministrato ev quando occorre un blocco β -adrenergico di breve durata**
- **emivita: 8-9 minuti; emivita del suo metabolita: 4 h**
- **effetti emodinamici massimali: entro 6-10 minuti, poi ↓ entro 20 minuti**

Antagonisti β_1 -adrenergici selettivi

Bisoprololo

- no attività simpaticomimetica intrinseca
- no attività stabilizzante di membrana
- assorbito per os, viene metabolizzato al 50% dal fegato ed il 50% ed escreto immodificato dal rene
- dose: 5-10 mg

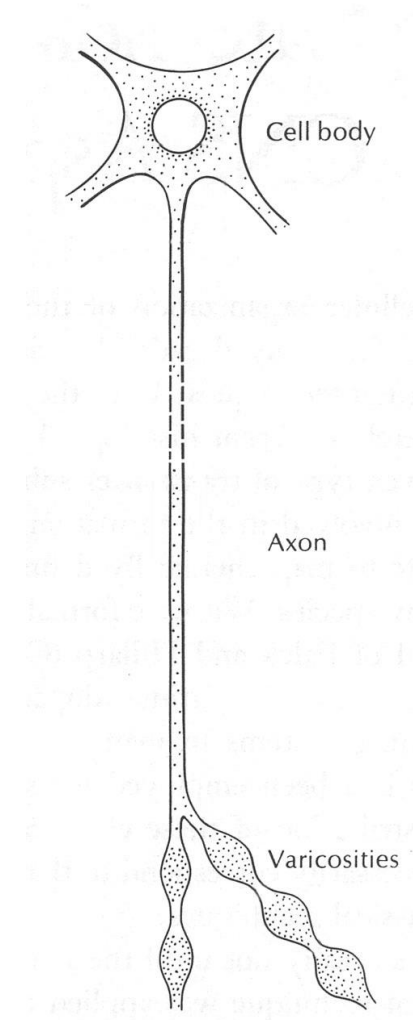
Antagonisti β_1 -adrenergici selettivi

Nebivololo

- elevata selettività per il recettore β_1
- no attività simpaticomimetica intrinseca
- possiede proprietà vasodilatanti mediate dalla produzione di NO
- assorbito per os, viene metabolizzato a livello epatico dai microsomi in vari metaboliti responsabili della produzione di NO
- dose: 5 mg in monosomministrazione

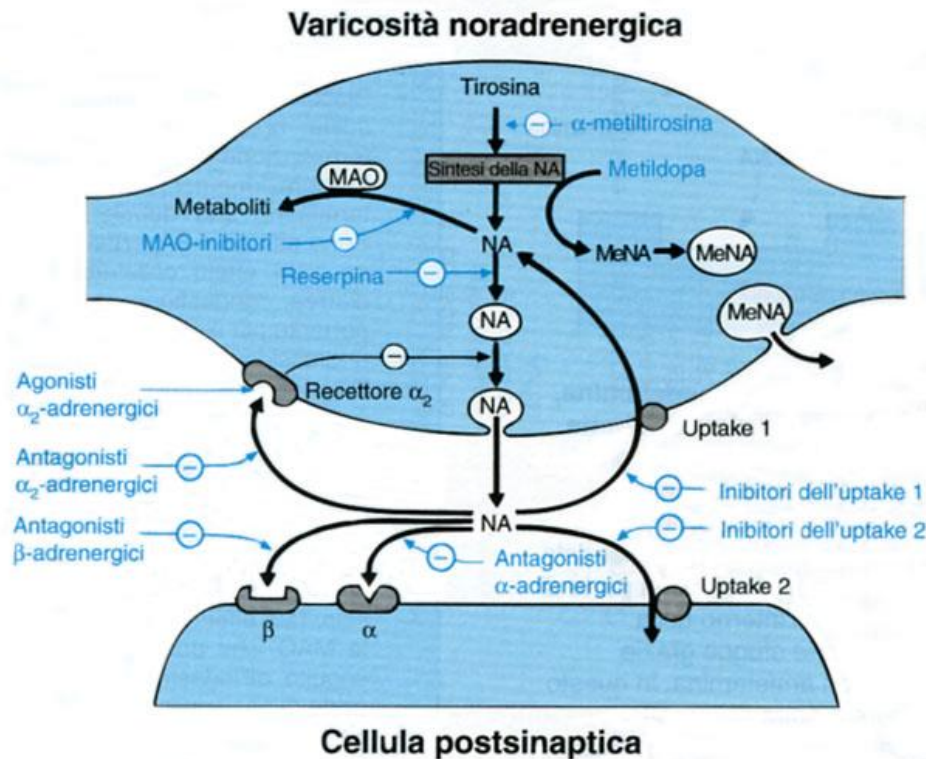
La sinapsi noradrenergica

- Terminazioni a corona di rosario.
- Contatti “en passant” (senza densità post-sinaptiche).
- “Volume transmission”: il trasmettitore agisce diffusamente, su molte cellule.



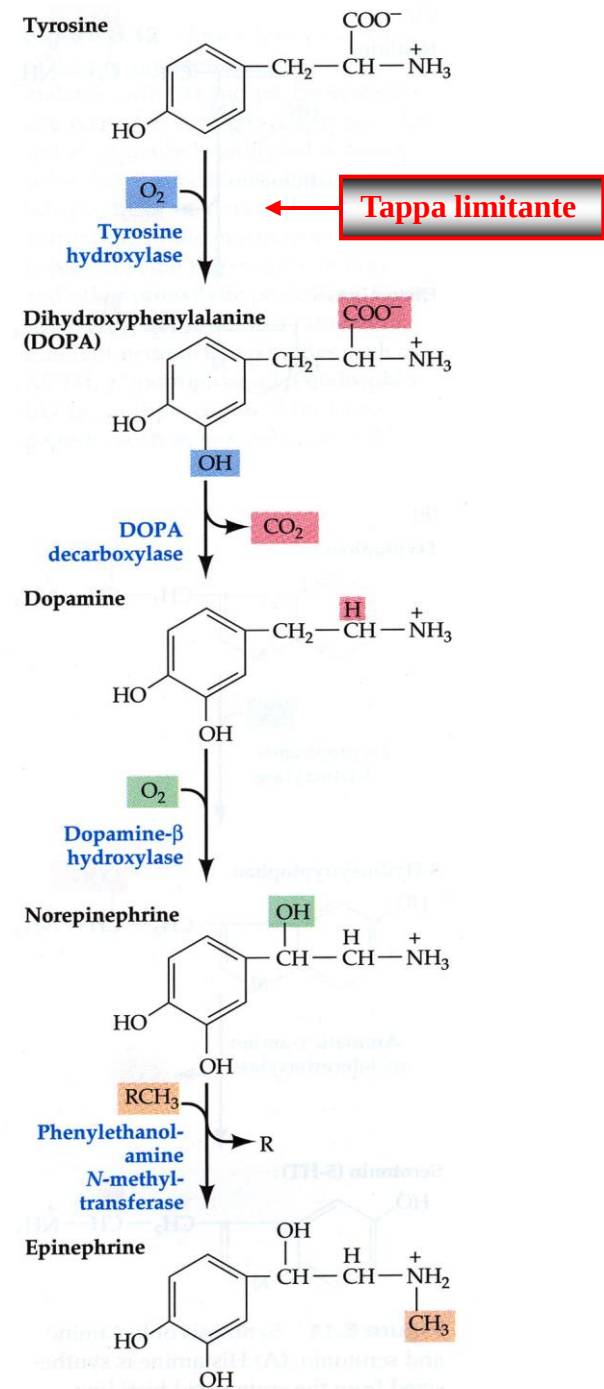
Riassumendo:

i punti di attacco farmacologico alla sinapsi noradrenergica



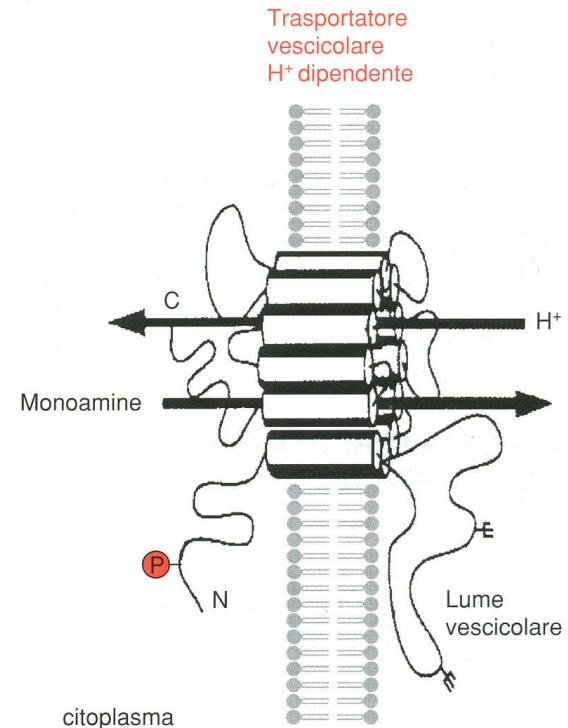
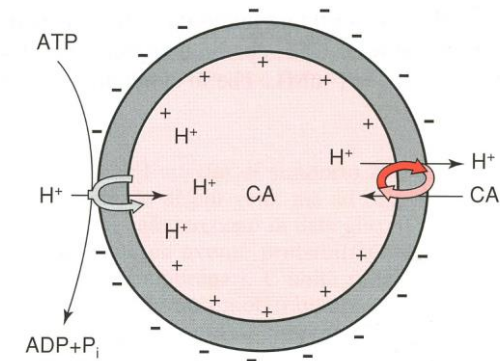
Biosintesi della noradrenalina

- La tirosina viene introdotta con la dieta, ma può anche essere prodotta dalla fenilalanina.
- La velocità della tirosino-idrossilasi (TH) è regolata (-) dai prodotti della reazione e (+) dall'attività neuronale.
- L' α -metil-tirosina inibisce l'attività TH competendo con la tirosina.
- **Metildopa**, **carbidopa** e **benserazide** inibiscono la trasformazione di DOPA in dopamina.
- L' **α -metil-DOPA** (un anti-ipertensivo) è un substrato della DOPA-decarbossilasi che viene trasformato in α -metil-noradrenalina (falso trasmettitore).



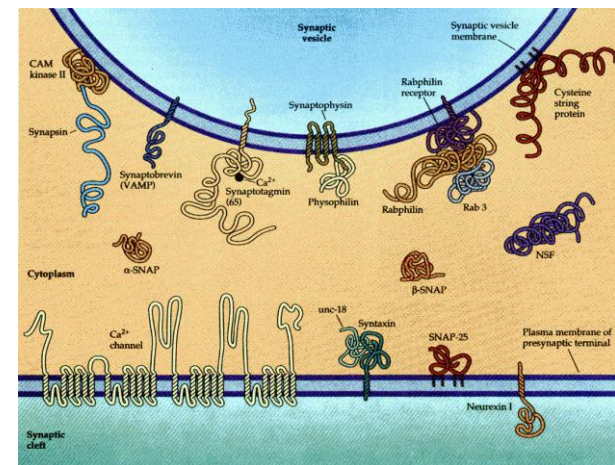
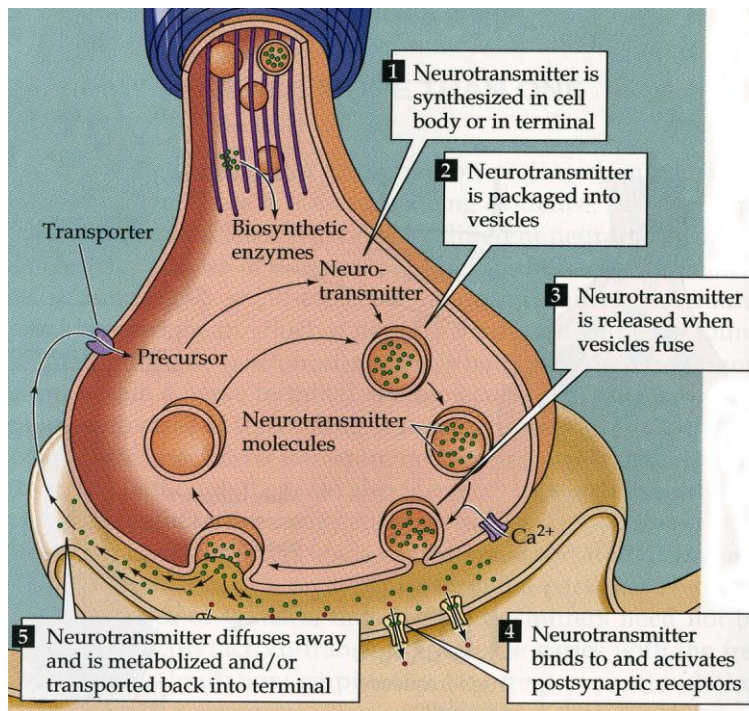
Captazione della noradrenalina nelle vescicole sinaptiche

- L'energia necessaria all'accumulo della noradrenalina nelle vescicole è fornita da una pompa protonica.
- La pompa genera sia un gradiente di ioni H^+ (pH intravescicolare 5.5) che un potenziale di membrana (interno +60 mV).
- Sono stati identificati due trasportatori vescicolari per le CA, VMAT1 e VMAT2, con elevata omologia e motivi strutturali simili (es. 12 domini transmembranari).
- Le vescicole contengono anche ATP e proteine acide idrosolubili (cromogranine), che formano un complesso macromolecolare legante le CA.



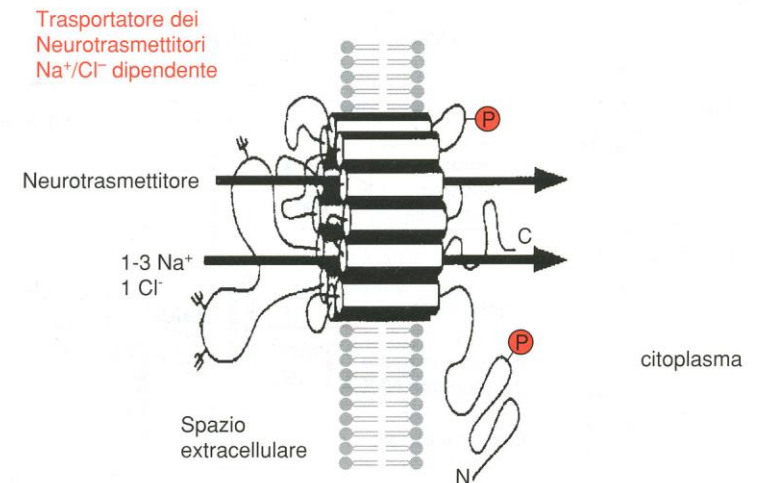
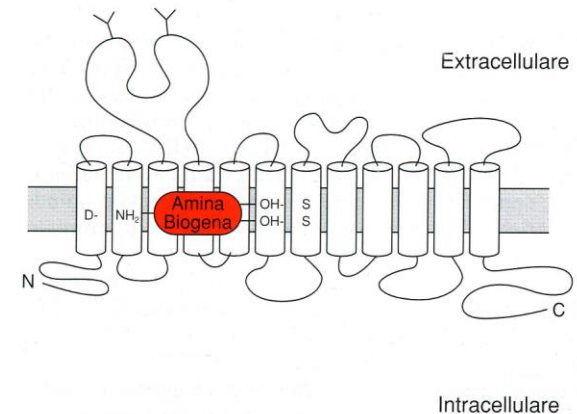
Rilascio

- Dipendente principalmente da canali del calcio di tipo N.
- Sottoposto a feedback negativo.



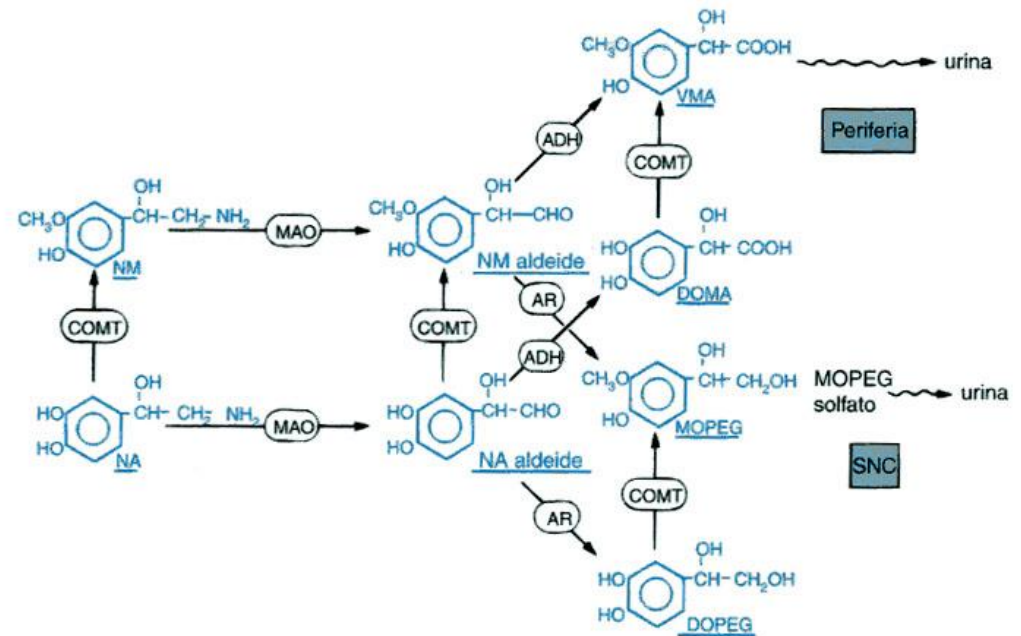
Ricaptazione della noradrenalina

- I meccanismi di ricaptazione sono efficienti (recuperano l'80% della noradrenalina liberata; generano gradienti di concentrazione di circa 1000 volte).
- La ricaptazione è un fenomeno saturabile, mediato da trasportatori specifici Na^+/Cl^- -dipendenti, poco selettivi.
- I trasportatori hanno motivi strutturali comuni: 12 domini transmembrana, una lunga ansa extracellulare fra TM3 e TM4 (specificità).
- Il trasporto di noradrenalina si accompagna ad una corrente depolarizzante (circa 300 ioni Na^+ cotrasportati con una molecola di noradrenalina).
- Il trasportatore può funzionare in senso inverso (estrusione della noradrenalina).
- Gli **antidepressivi triciclici** (come **imipramina** e **desipramina**) sono farmaci capaci di bloccare la ricaptazione delle CA.



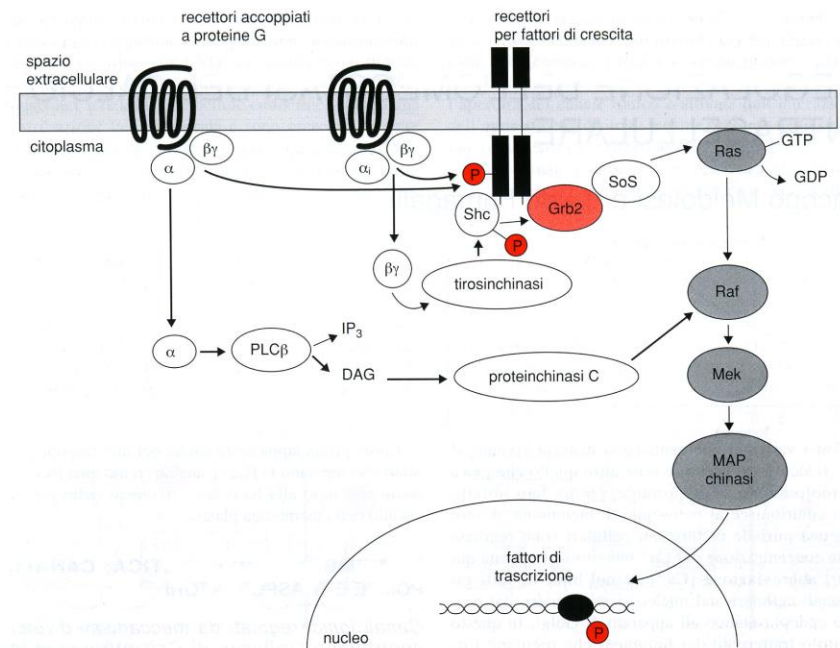
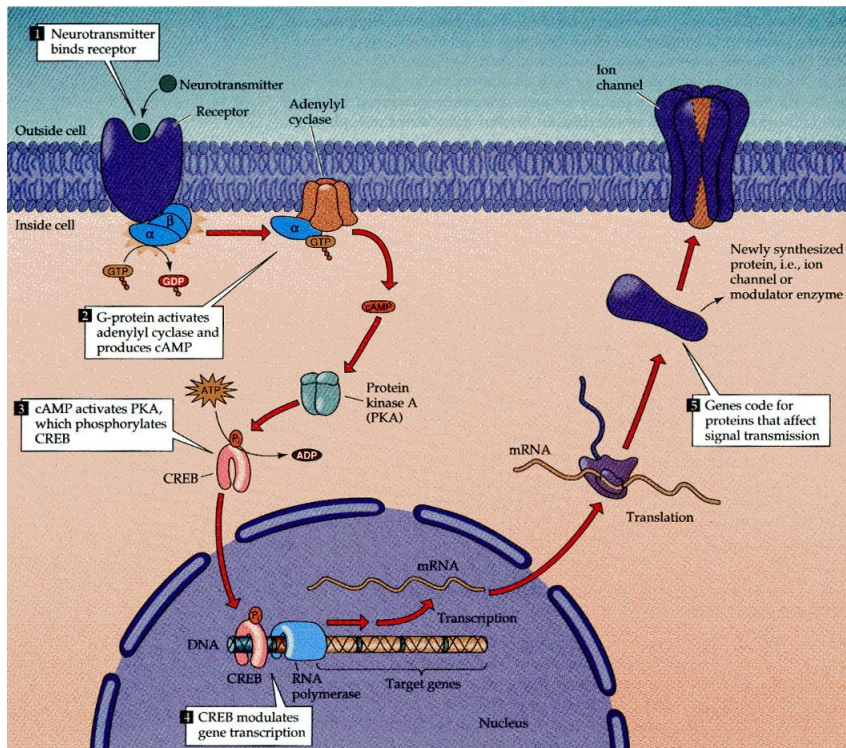
Catabolismo della noradrenalina

- Le principali vie di degradazione delle CA sono la deaminazione ossidativa (operata dalle monoamino-ossidasi, MAO) e la O-metilazione (operata dalle catecol-metiltransferasi, COMT).
- Esistono metaboliti delle COMT che sono substrati delle MAO e viceversa.
- Le MAO sono localizzate nelle terminazioni, sulla membrana esterna dei mitocondri.
- Esistono due sottotipi di MAO: MAO-A (ubiquitarie) e MAO-B (neuronal dopaminergiche).
- Le COMT sono localizzate sul versante post-sinaptico.



- La **reserpina** è un farmaco che inibisce il trasportatore vescicolare, causando accumulo di CA nel citoplasma, con loro conseguente degradazione e rilascio lento, non vescicolare (→ esaurimento).
- L'**amfetamina** e la **metamfetamina** (**simpaticomimetici indiretti**) sono farmaci che competono con le CA per il legame alle cromogranine, causandone rapido accumulo nel citoplasma e rilascio non vescicolare (cui segue tachifilassi). L'amfetamina inibisce anche la degradazione della noradrenalina ad opera delle MAO, viene scambiata con la noradrenalina dai trasportatori di membrana e, ad alte concentrazioni, inibisce il trasportatore vescicolare VMAT2.

Il segnale può raggiungere il nucleo



- Gli **agonisti preferenziali α_1** (**metoxamina**, **fenilefrina**) sono impiegati come ipertensivanti e decongestionanti.
- Gli **agonisti preferenziali α_2** (**clonidina**) e gli **antagonisti α_1** (**prazosin**) sono impiegati come anti-ipertensivi.
- Gli **antagonisti β_1** (**propranololo**, **atenololo**, ...) sono impiegati come anti-ipertensivi, anti-aritmici, anti-anginosi.
- Gli **agonisti selettivi β_2** (**salbutamolo**) sono impiegati come antiasmatici.

Interruzione del segnale

- Ricaptazione.
- Catabolismo.
- Desensitizzazione recettoriale:
 - disaccoppiamento;
 - internalizzazione;
 - down-regulation.