

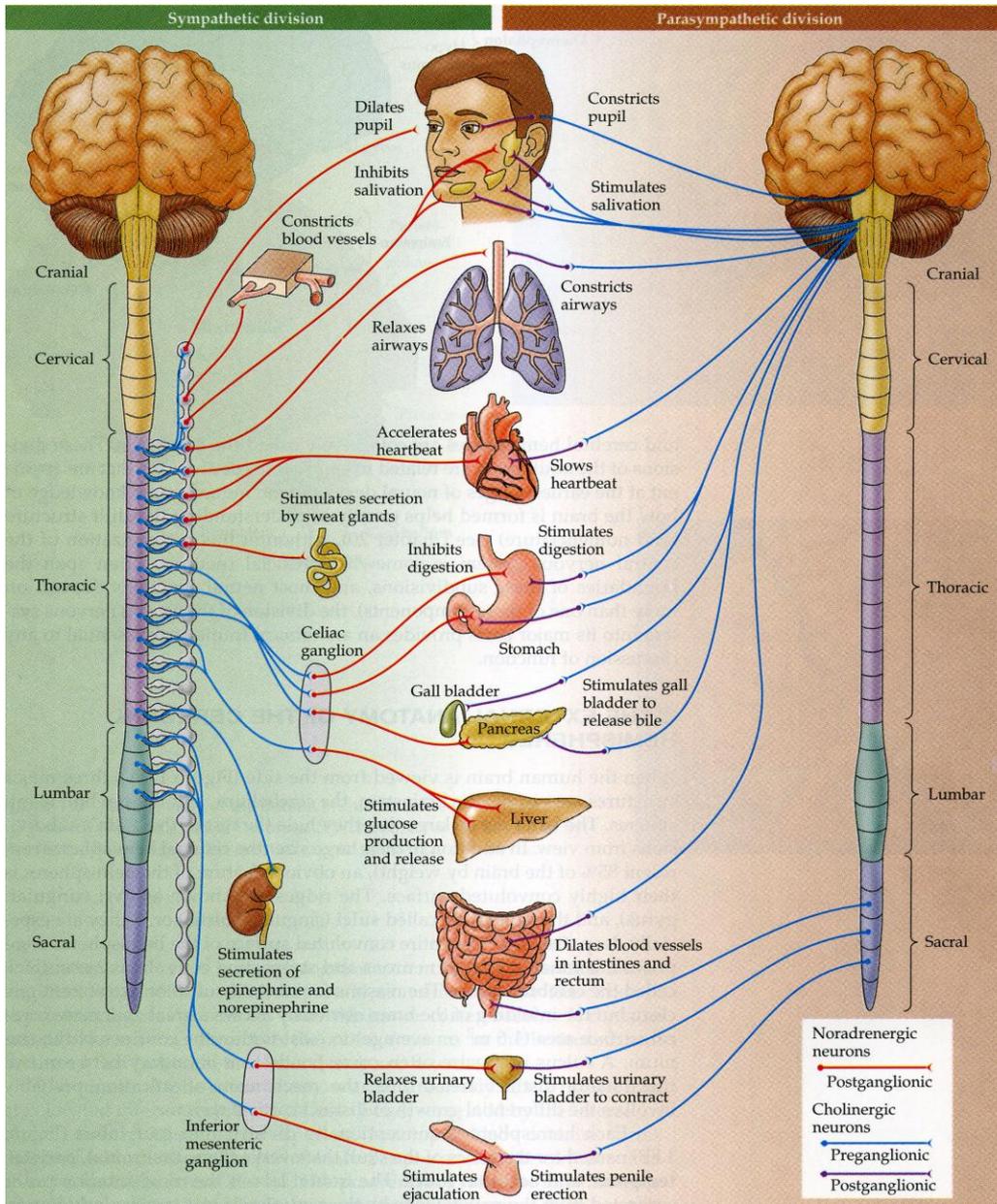
Farmacologia della sinapsi noradrenergica

Il filo del discorso...

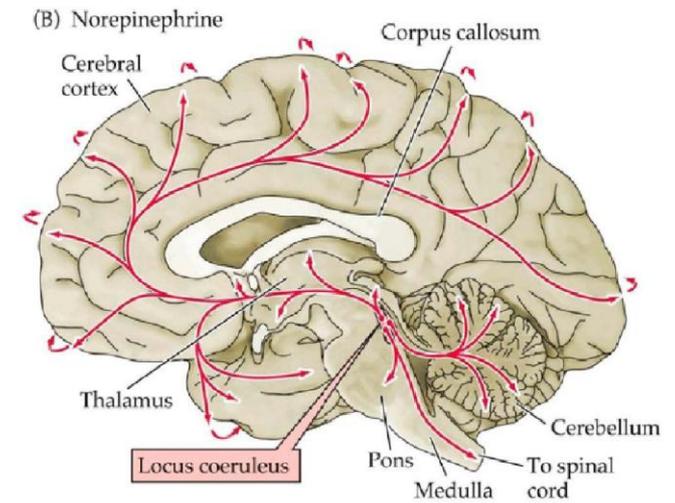
- Parleremo di:
 - localizzazione e struttura delle **sinapsi** noradrenergiche periferiche;
 - **biosintesi** e **rilascio** della noradrenalina;
 - recettori per la noradrenalina (**adrenocettori**);
 - sistemi di interruzione del segnale: **ricaptazione**, **catabolismo**, **desensitizzazione recettoriale**.

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



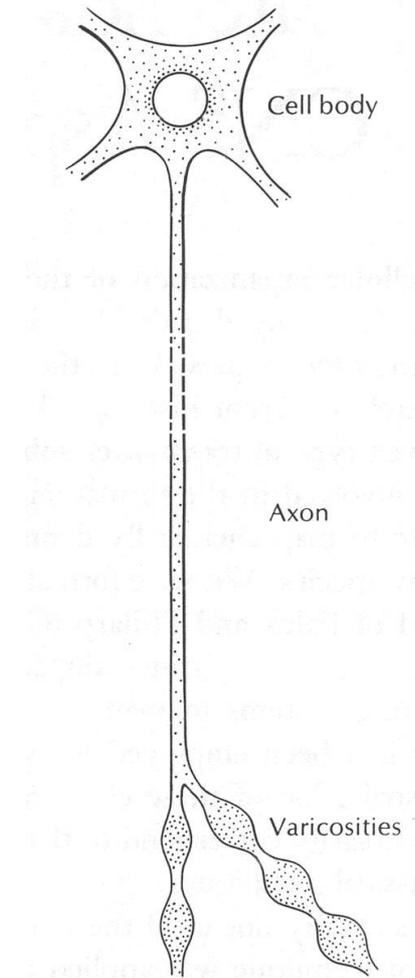
Principali effetti dell'attivazione ortosimpatica

- **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.
- **Cervello**: aumento dell'attenzione.

⇒ **reazione di lotta e fuga**

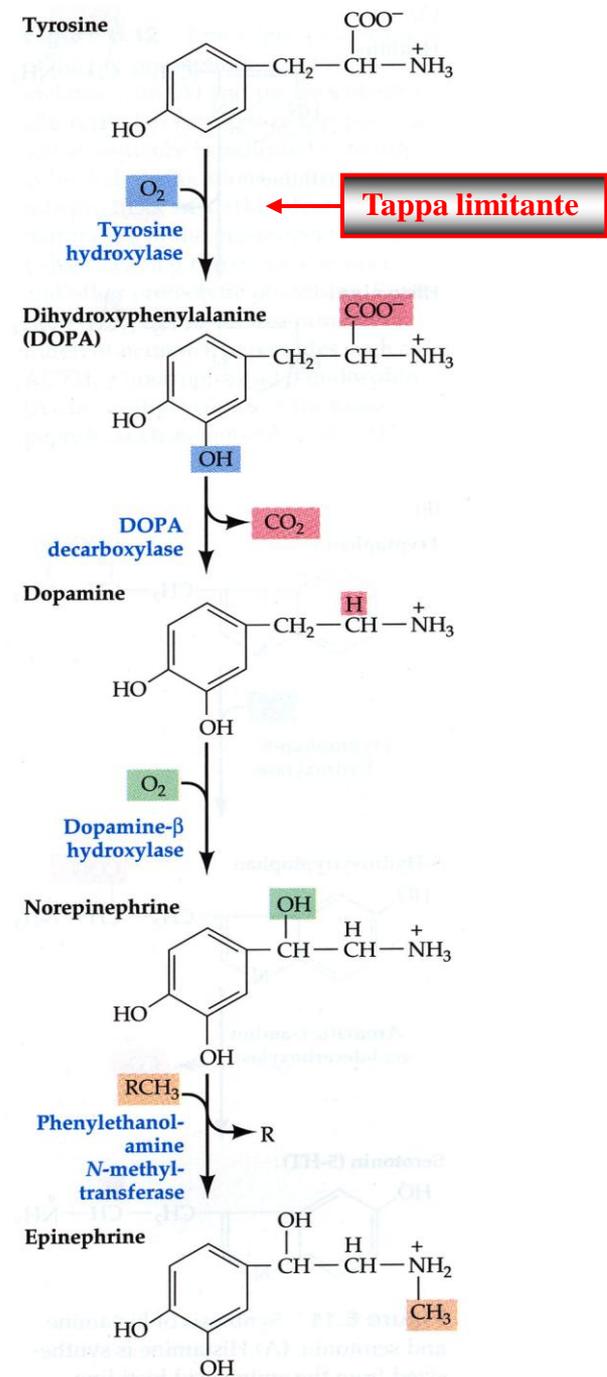
La sinapsi noradrenergica

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



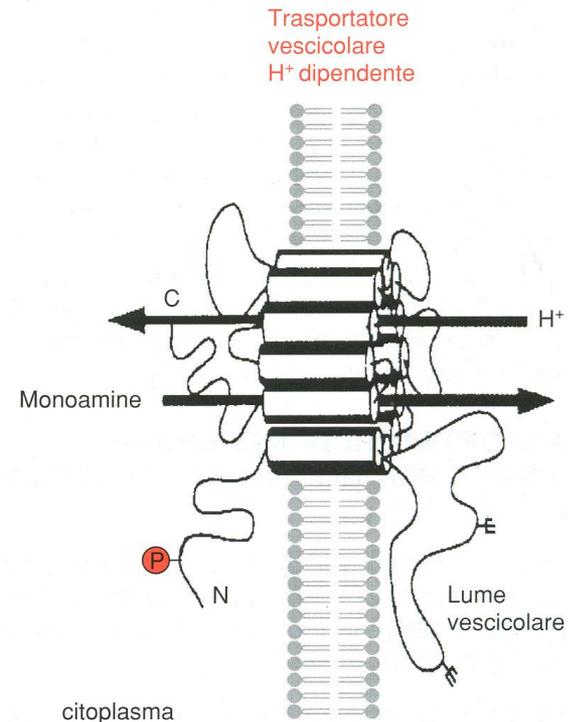
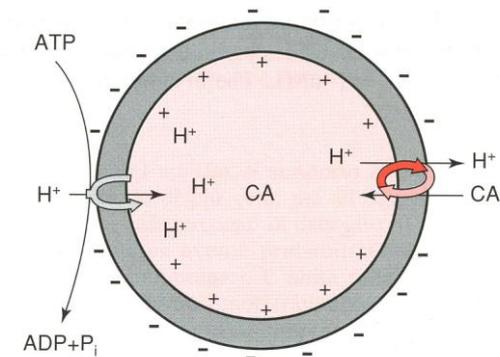
Biosintesi della noradrenalina

- 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

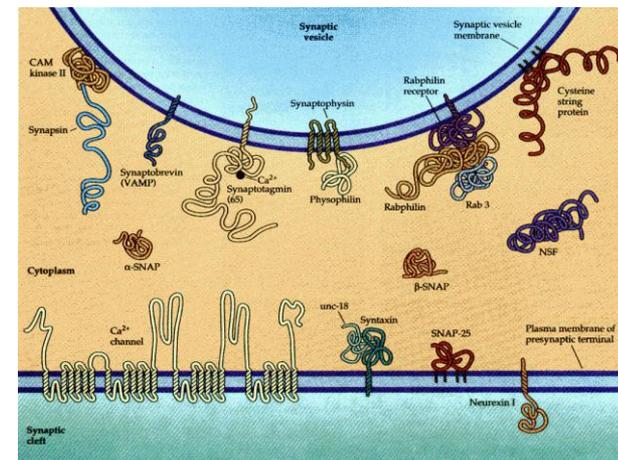
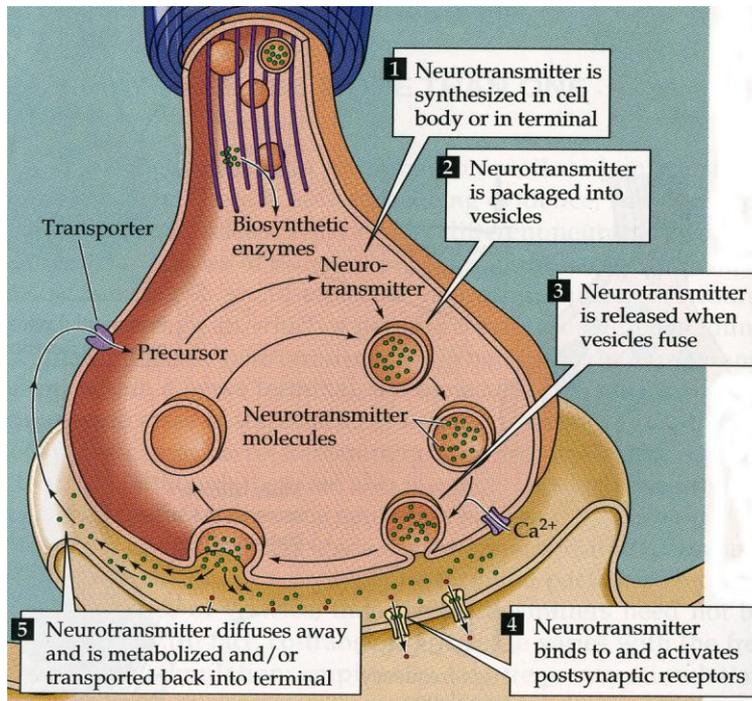
- L'energia necessaria all'accumulo della noradrenalina nelle vescicole è fornita da una pompa protonica.
- La pompa genera sia un gradiente di ioni H^+ (pH intravescicolare 5.5) che un potenziale di membrana (interno +60 mV).
- Sono stati identificati due trasportatori vescicolari per le CA, VMAT1 e 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.



- 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.

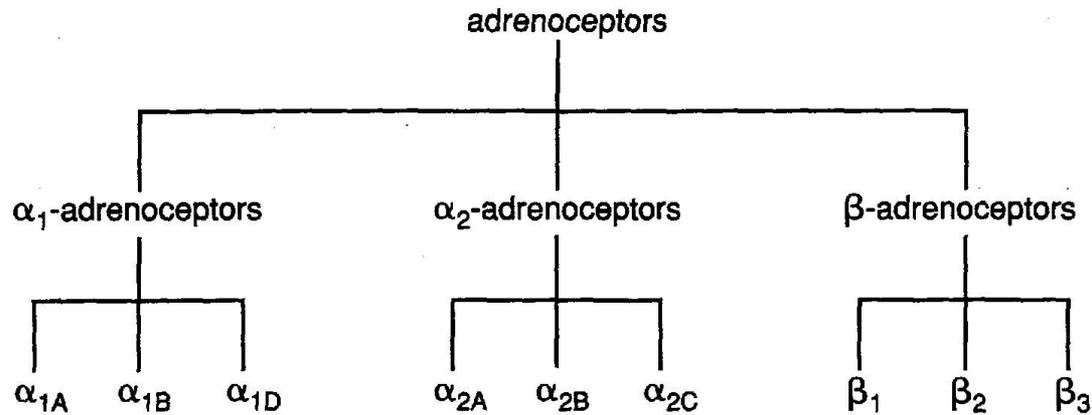
Rilascio

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



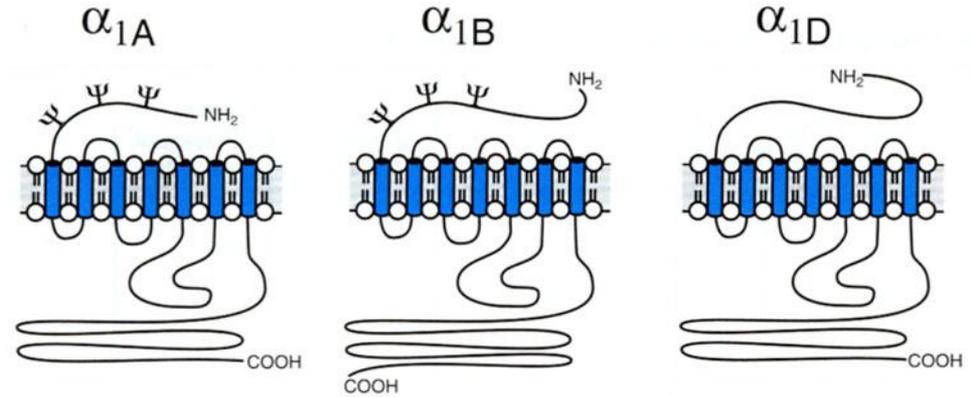
Recettori

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

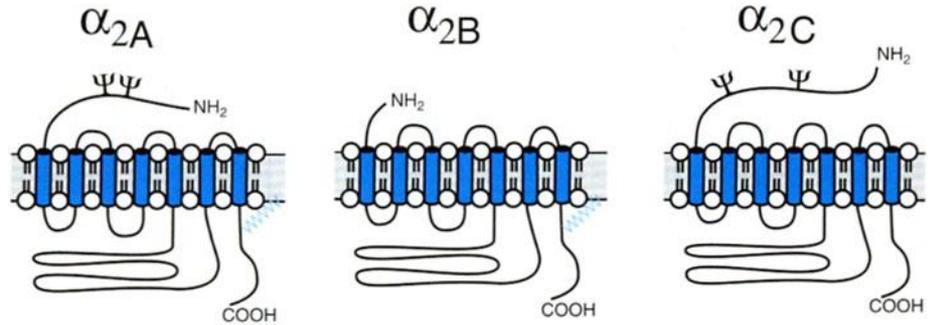


Adrenocettori

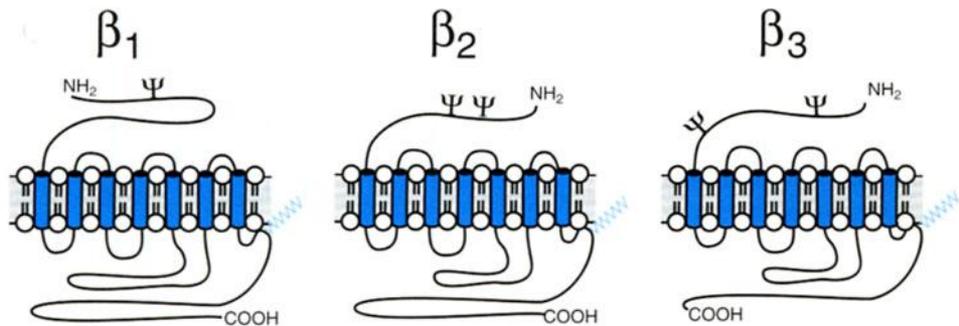
α_1 -adrenocettori



α_2 -adrenocettori



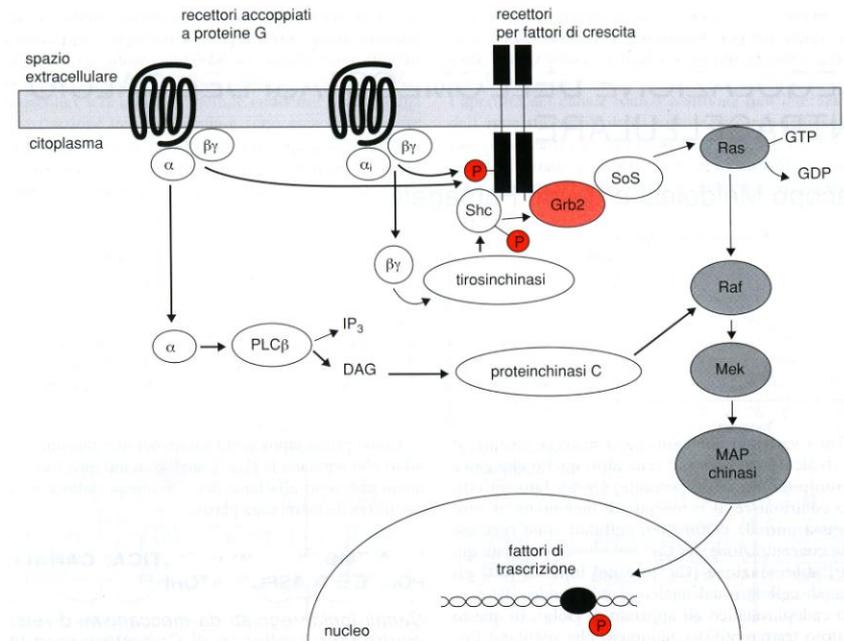
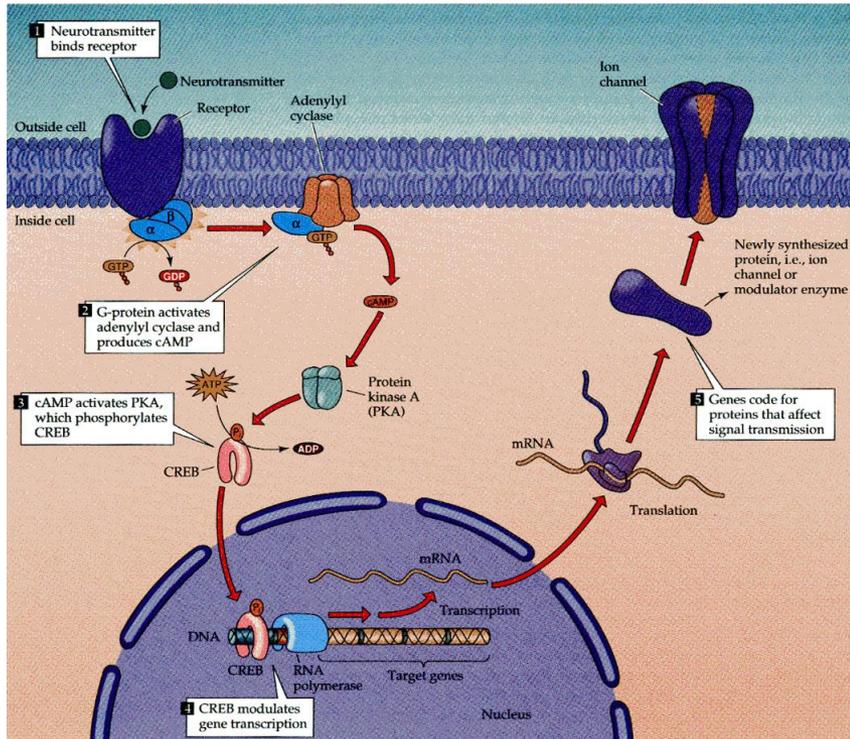
β -adrenocettori



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

Il segnale può raggiungere il nucleo



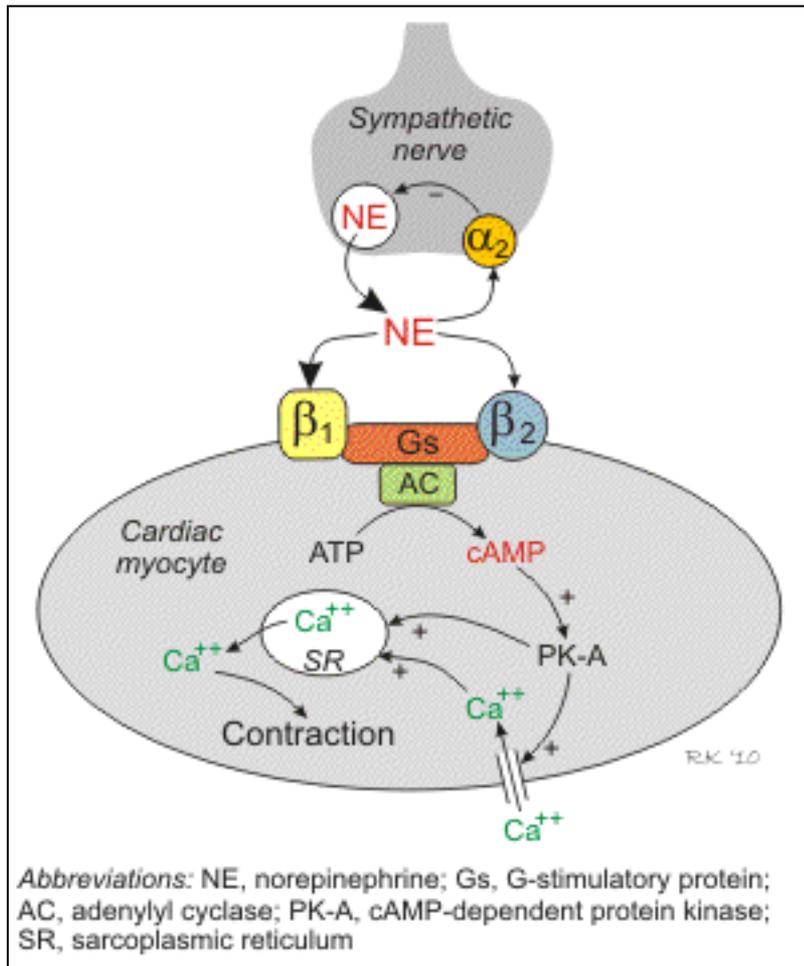
Distribuzione e principali funzioni degli α -adrenocettori

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 Regolazione output orto-simpatico

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

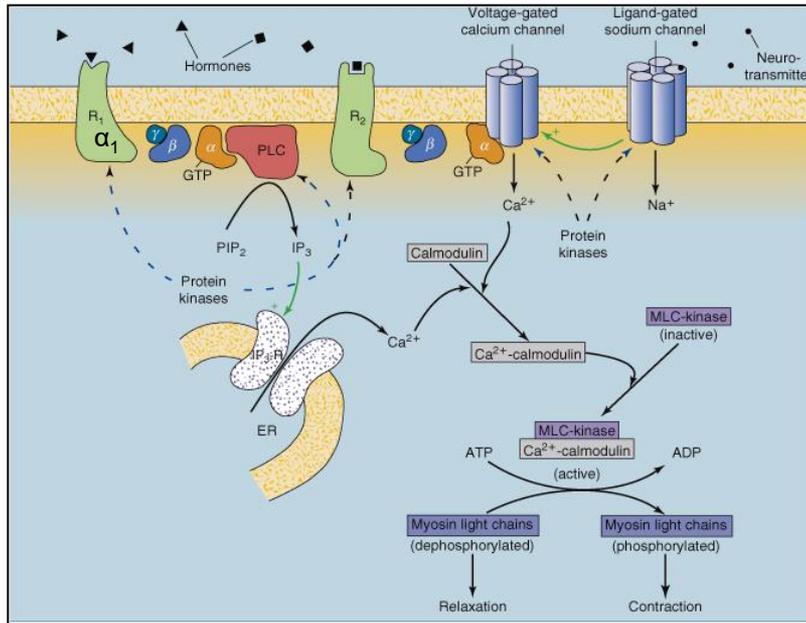
RUOLO DEL RECETTORE β_1 ADRENERGICO NELLA MODULAZIONE DELLA FUNZIONE CARDIACA



Attivazione dei recettori β_1 → aumento della formazione di cAMP. La subunità catalitica della proteinchinasi A fosforila canali al calcio e canali al potassio voltaggio-dipendenti con aumento dell'influsso di Ca²⁺ e attivazione di correnti rectifier (non mostrate in figura). L'aumento del Ca²⁺ causa effetto inotropo positivo delle catecolamine, l'attivazione di correnti K⁺ rectifier accelera la ripolarizzazione della cellula miocardica.

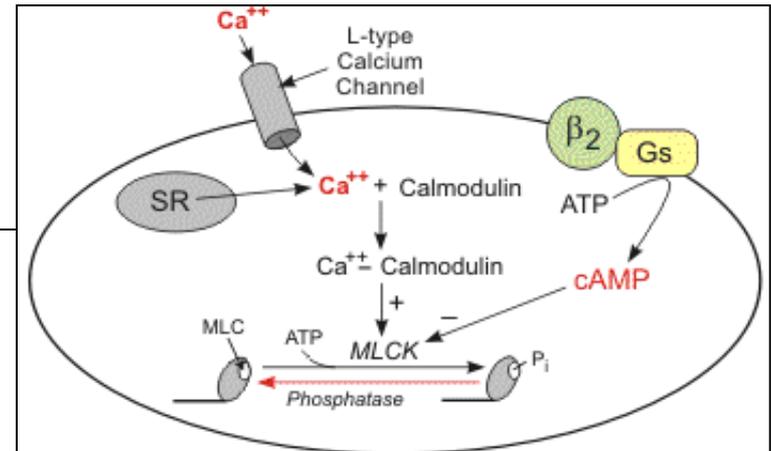
Nelle cellule pace-maker, l'aumento di cAMP provoca un aumento della corrente responsabile della fase di depolarizzazione spontanea del potenziale d'azione → effetto cronotropo positivo.

RECETTORI CATECOLAMINERGICI E CONTRAZIONE DELLE CELLULE MUSCOLARI LISCE



L'attivazione dei recettori α_1 porta a produzione di IP₃ e rilascio di Ca²⁺ dai depositi intracellulari. L'aumento di calcio causa attivazione delle chinasi della catena leggera della miosina e innesca la contrazione.

L'attivazione dei recettori β_2 porta ad aumento di cAMP e attivazione della protein chinasi A (non mostrata nella figura). Questa fosforila, inattivandola, la MLCK (Myosin Light Chain Kinase) e riduce la probabilità di interazione actina-miosina provocando il rilassamento della cellula muscolare liscia.



Abbreviations: SR, sarcoplasmic reticulum; Gq, Gs-protein; MLC, myosin light chain; MLCK, myosin light chain kinase; Pi, myosin phosphorylation

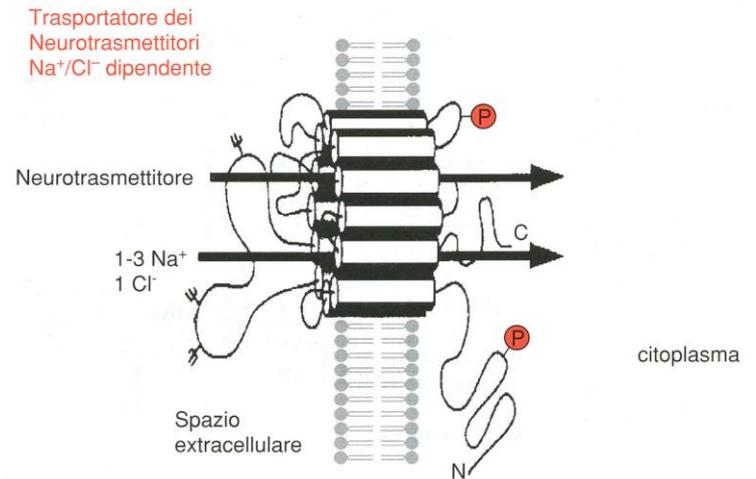
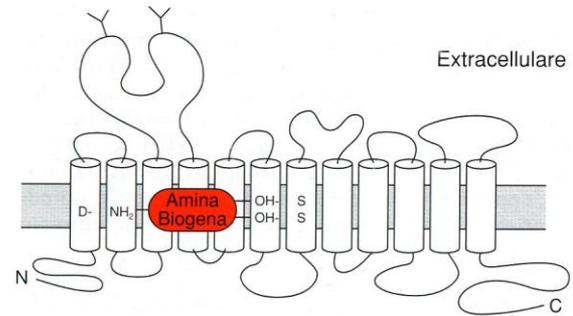
- Gli **agonisti preferenziali α_1** (**metoxamina**, **fenilefrina**) sono impiegati come ipertensivanti e decongestionanti.
- Gli **agonisti preferenziali α_2** (**clonidina**) e gli **antagonisti α_1** (**prazosin**) sono impiegati come anti-ipertensivi.
- Gli **antagonisti β_1** (**propranololo**, **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.

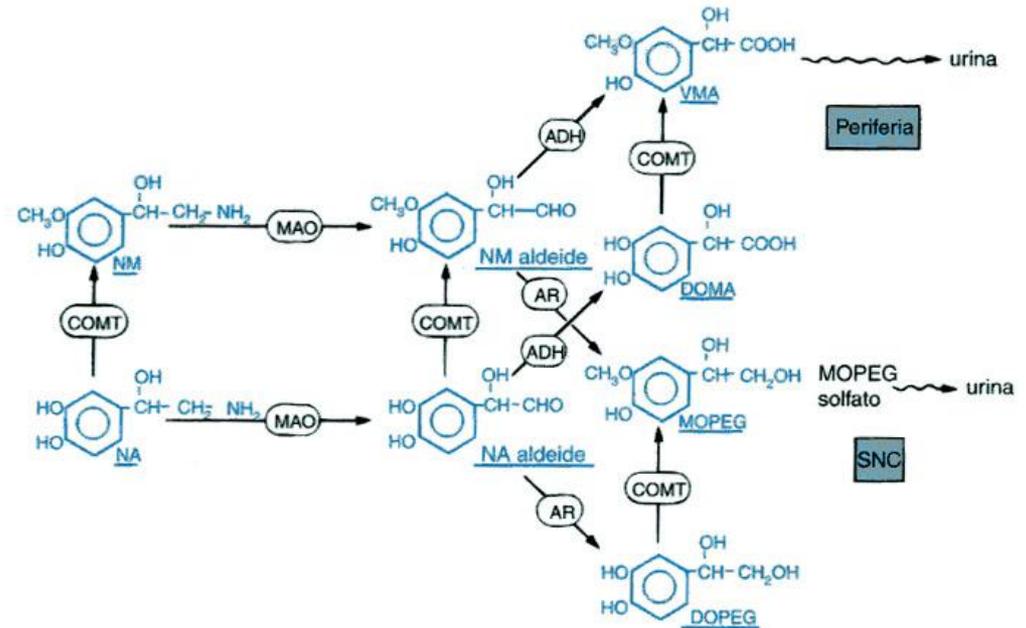
Ricaptazione della noradrenalina

- 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.



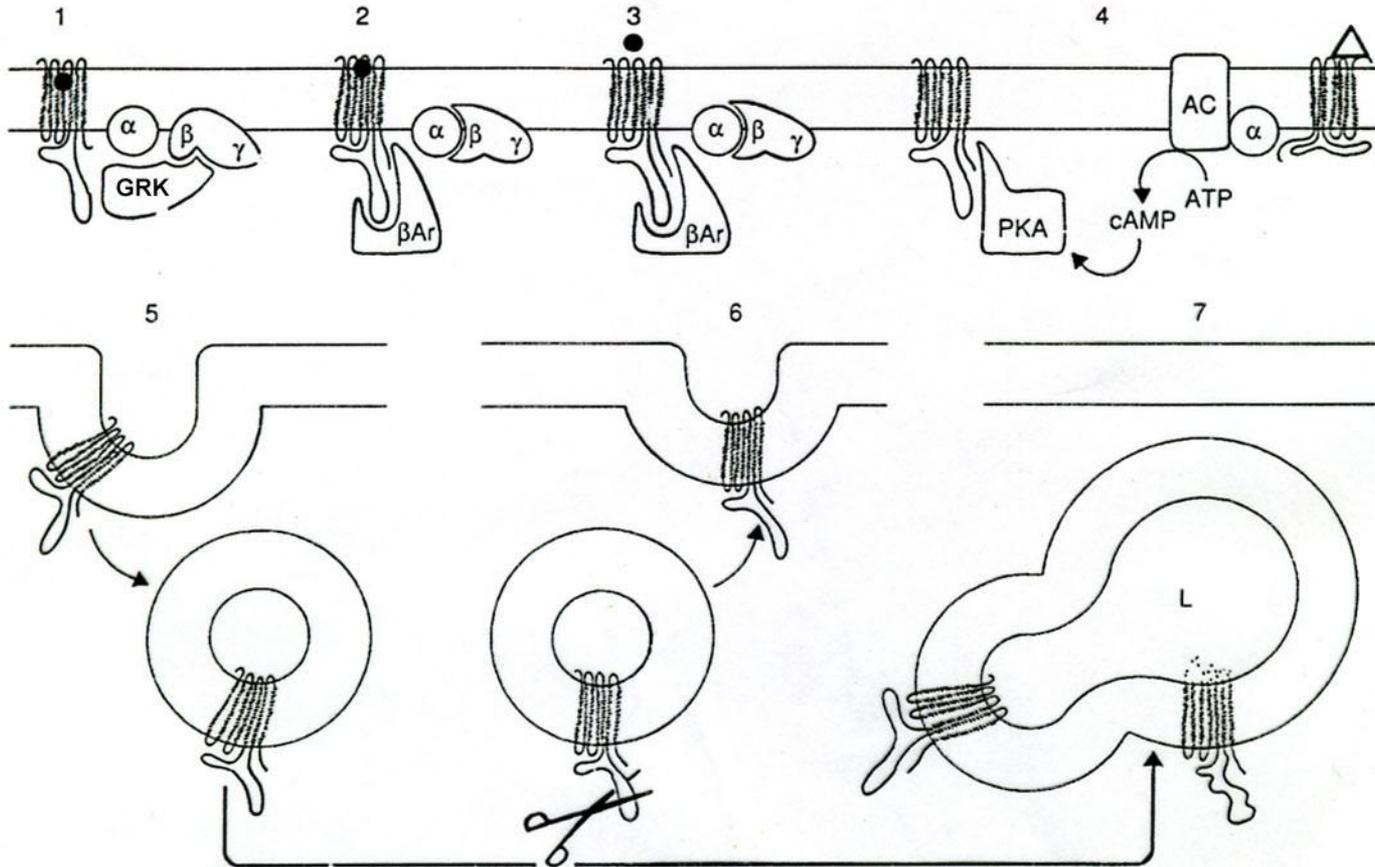
Catabolismo della noradrenalina

- 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.

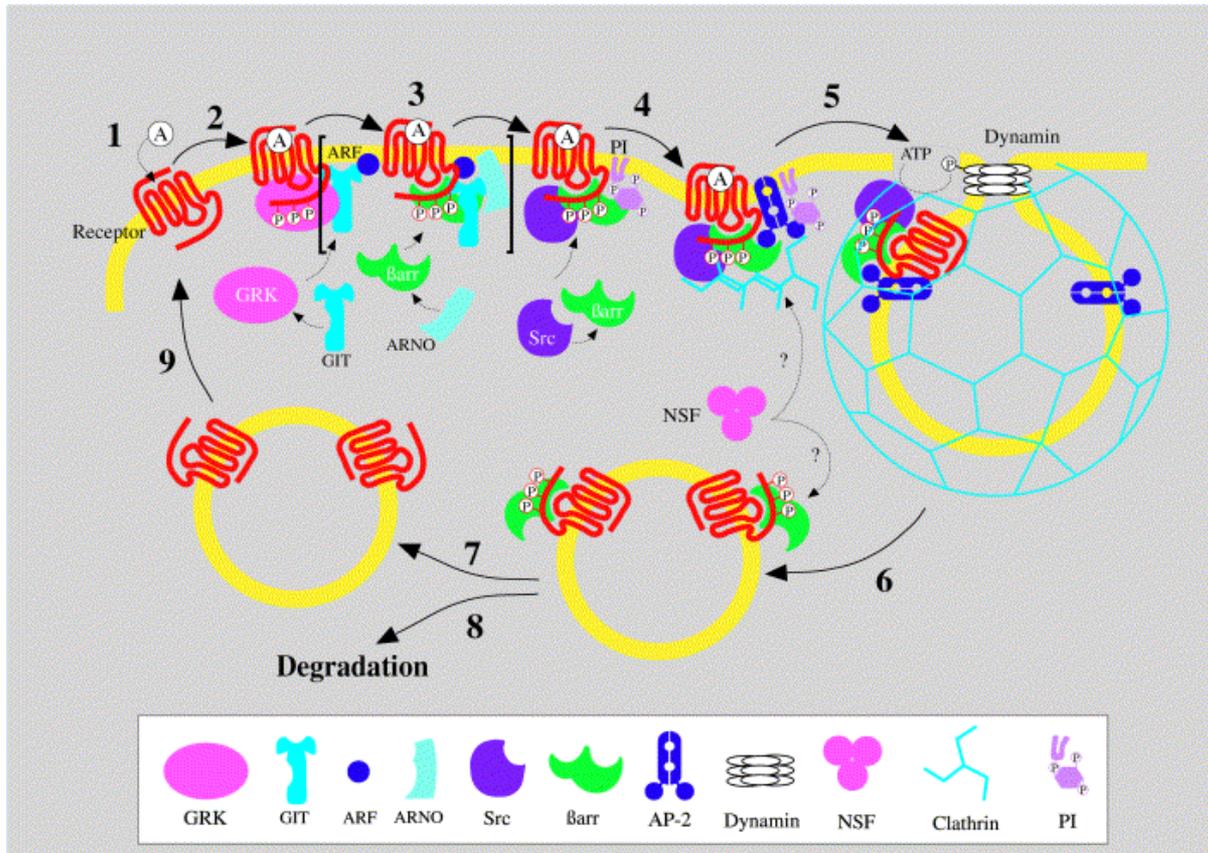


- Farmaci come l'**iproniazide** (antidepressivo con effetti ipertensivanti) bloccano irreversibilmente e non selettivamente le MAO (inibitori delle MAO, **I-MAO**).
- La **selergina** (anti-Parkinson) è un I-MAO selettivo per le MAO-B.

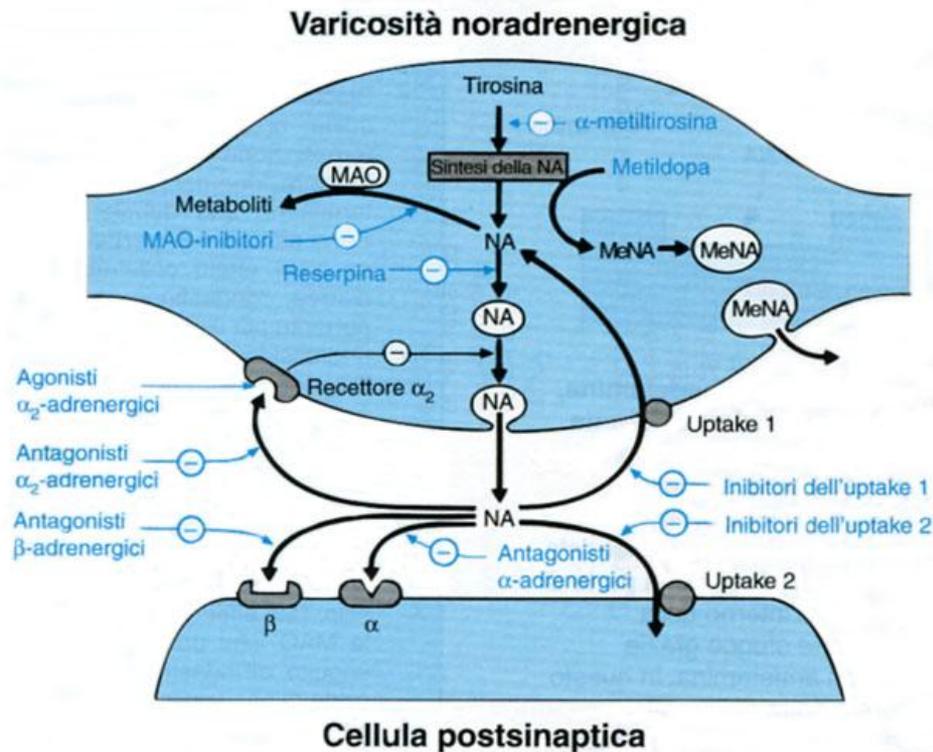
Desensitizzazione recettoriale



Desensitizzazione recettoriale



Riassumendo: i punti di attacco farmacologico alla sinapsi noradrenergica



Agonisti e antagonisti noradrenergici

Agonisti e antagonisti NA

- Agonisti
 - catecolamine (CA)
 - α -stimolanti
 - β -stimolanti
 - indiretti e misti
- Antagonisti
 - α -bloccanti
 - β -bloccanti
 - altri

Agonisti e antagonisti NA

- **Agonisti**

- catecolamine (CA)

- α -stimolanti

- β -stimolanti

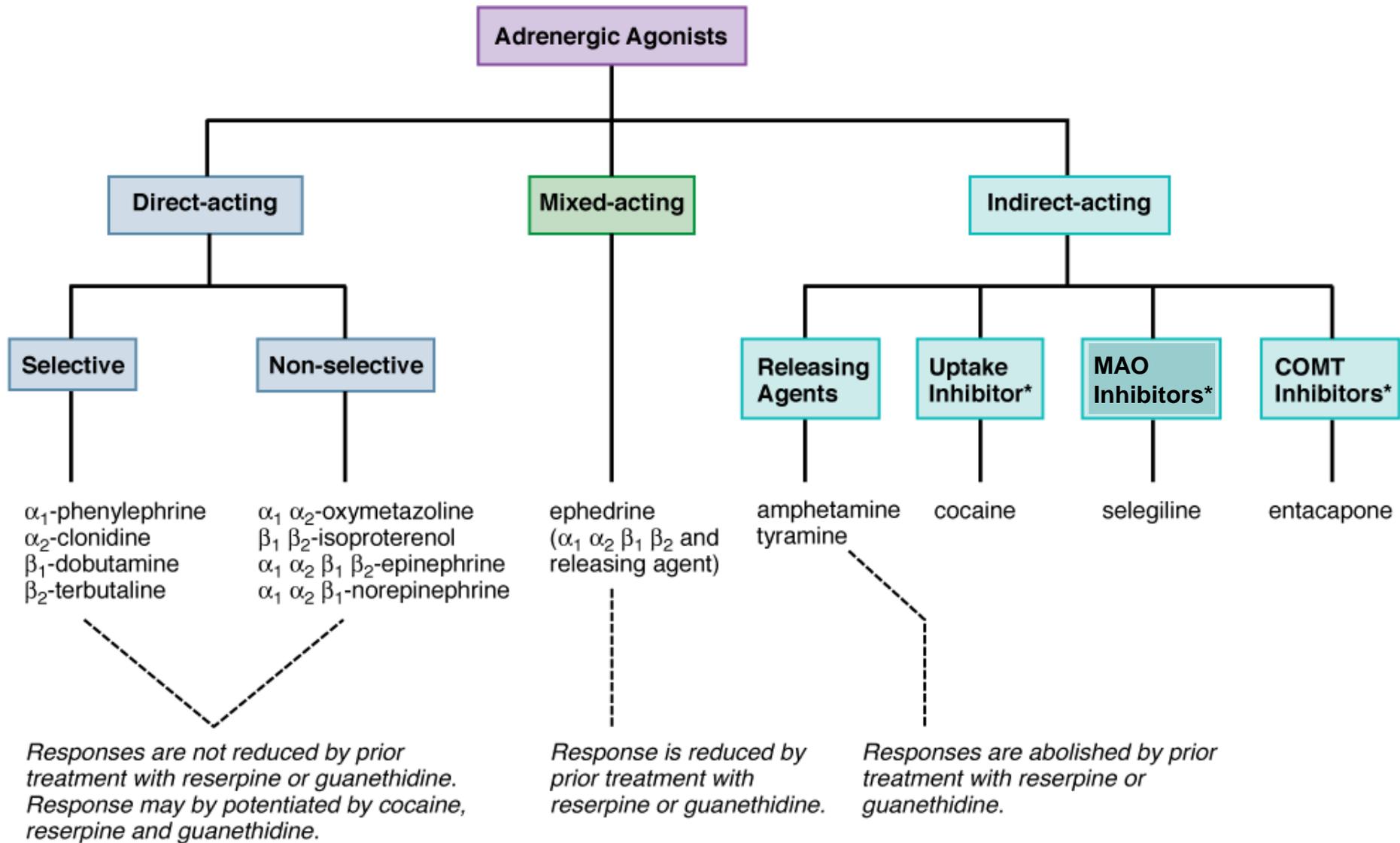
- indiretti e misti

- **Antagonisti**

- α -bloccanti

- β -bloccanti

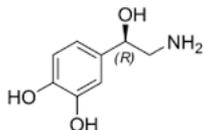
- altri



Source: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC: *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th Edition*: www.accessmedicine.com

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

AGONISTI ADRENERGICI



Catecolamine

- inizio dell'azione rapido
- durata dell'azione breve
- non somministrate per bocca
- non attraversano la barriera ematoencefalica

Non Catecolamine

- Confrontate con le catecolamine:
- durata d'azione più lunga
 - possono essere somministrate per bocca

Farmaco	Selettività recettoriale	Potenziali usi terapeutici
Adrenalina	α_1, α_2 β_1, β_2	Asma acuto Trattamento del glaucoma ad angolo aperto Shock anafilattico Negli anestetici locali per aumentare la durata d'azione
Noradrenalina	α_1, α_2 β_1	Trattamento dello shock
Isoproterenolo	β_1, β_2	Come broncodilatatore nell'asma Come stimolante cardiaco
Dopamina	Dopaminergica β_1	Trattamento dello shock Trattamento dell'insufficienza cardiaca congestizia
Dobutamina	β_1	Trattamento dell'insufficienza cardiaca congestizia
Fenilefrina	α_1	Come decongestionante nasale Trattamento della tachicardia sopraventricolare
Metossamina	α_1	Trattamento della tachicardia sopraventricolare
Clonidina	α_2	Trattamento dell'ipertensione
Metaproterenolo	$\beta_2 > \beta_1$	Trattamento del broncospasmo
Terbutalina Ritodrina Salbutamolo (albuterolo)	β_2	Trattamento del broncospasmo e del travaglio di parto prematuro
Amfetamina	$\alpha, \beta, \text{SNC}$	Come stimolatore del SNC nel trattamento dei bambini affetti da sindrome da deficit dell'attenzione
Efedrina	$\alpha, \beta, \text{SNC}$	Trattamento dell'asma Come decongestionante nasale

Agonisti e antagonisti NA

- **Agonisti**

- **catecolamine (CA)**

- α -stimolanti

- β -stimolanti

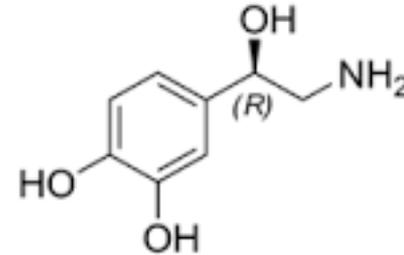
- indiretti e misti

- **Antagonisti**

- α -bloccanti

- β -bloccanti

- altri



CATECOLAMINE ENDOGENE: **ADRENALINA**

Note di farmaco-cinetica

•Via di somministrazione

- Orale: inefficace (viene rapidamente ossidata e coniugata nel fegato).
- Sottocutanea o sottomucosa: assorbimento lento (vasocostrizione locale).
- Intramuscolare: assorbimento più rapido (vasodilatazione locale).
- Infusione lenta → rapido inizio dell'effetto.

•Distribuzione

- Incapace di entrare nel SNC.

•Metabolismo

- Degradazione rapida principalmente ad opera delle MAO → breve durata d'azione.

SPETTRO D'AZIONE A LIVELLO RECETTORIALE

Potente **stimolatore** sia dei recettori α che di quelli β -adrenergici.

Rilevanti le **azioni su cuore e muscolatura liscia vascolare**.

Pressione arteriosa:

- uno dei più potenti farmaci vasocostrittori → per via endovenosa determina aumento della pressione arteriosa
- dosi molto basse di adrenalina possono provocare un calo della pressione arteriosa dovuto alla elevata sensibilità dei recettori β_2 (vasodilatatori)

Il meccanismo è triplice:

- stimolazione miocardica diretta → aumento dell'intensità della contrazione ventricolare (azione inotropica positiva)
- aumento della frequenza cardiaca (azione cronotropica positiva)
- vasocostrizione in molti letti vascolari

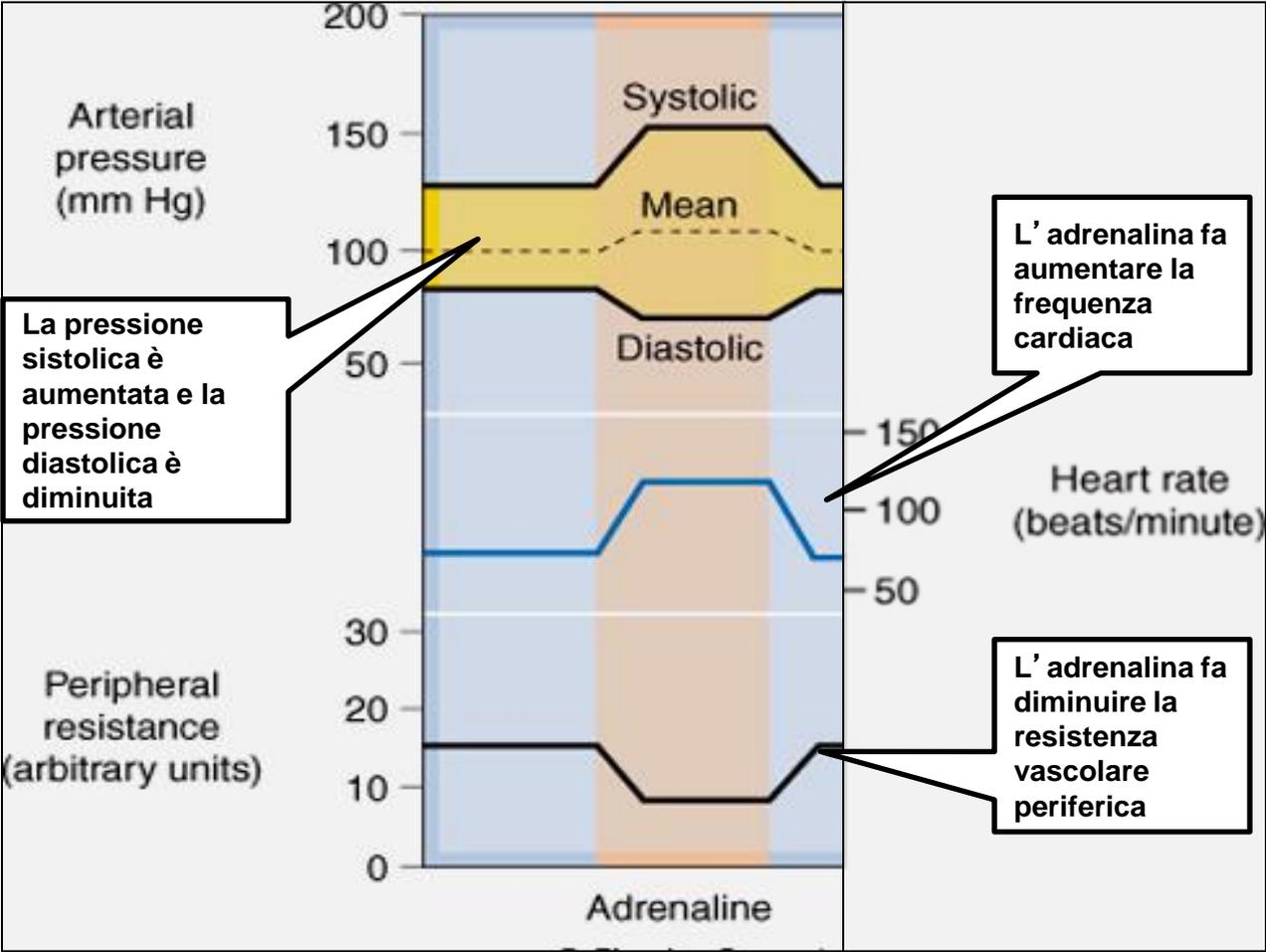
EFFETTI CARDIACI

- Potente cardiostimolante, agisce sui recettori β_1 , predominanti in miocardio, cellule pace-maker e tessuto di conduzione.
- Aumento della frequenza cardiaca e alterazioni del ritmo, sistole più breve e potente, aumento della gittata cardiaca e aumento del lavoro del cuore e del suo consumo di O_2 .
- Diminuzione dell'efficienza cardiaca (rapporto tra lavoro e consumo di O_2).

EFFETTI VASCOLARI

- Riduzione del flusso ematico cutaneo → costrizione dei vasi precapillari e delle venule subpapillari. La vasocostrizione cutanea spiega il calo di flusso ematico nelle mani e nei piedi.
- Dosi terapeutiche di adrenalina fanno aumentare il flusso ematico che irrorava la muscolatura scheletrica → azione vasodilatatrice sui recettori β_2 .

Effetti cardiovascolari dell'infusione endovenosa di basse dosi di adrenalina.



ALTRI EFFETTI

Muscolatura liscia

- Rilassamento della muscolatura liscia **gastrointestinale**, riduzione del tono intestinale, rilassamento dello stomaco.
- Rilassamento del muscolo **detrusore** della vescica.
- Rilassamento della muscolatura **bronchiale**. Potente azione broncodilatatrice, evidente quando la muscolatura bronchiale è contratta per cause patologiche come l'asma bronchiale.
- Le risposte della muscolatura **uterina** variano con la specie e la situazione funzionale.
 - Inibisce il tono e le contrazioni dell'utero umano in situ durante l'ultimo mese di gravidanza e il travaglio.

SNC

Composto polare incapace di entrare nel SNC.

Gli effetti di irrequietezza, apprensione, cefalea e tremore sono secondari agli effetti sul sistema cardiovascolare.

Metabolismo

Aumento delle concentrazioni di glucosio, lattato, acidi grassi liberi nel sangue.

Aumento del 20-30% del consumo di O₂.

Mastociti

Attiva recettori β che diminuiscono la liberazione di istamina dai mastociti (remissione di prurito, orticaria, edema delle labbra, palpebre e lingua).

USI TERAPEUTICI

Riduzione del broncospasmo (sostituita da composti selettivi β_2).

Shock anafilattico.

Prolungamento dell'azione degli anestetici locali.

Ripristino del ritmo cardiaco in casi di arresto cardiaco (somministrazione intracardiaca!).

TOSSICITÀ

Turbe reattive: paura, ansia, tensione, difficoltà di respirazione e palpitazioni.

Scompaiono con il riposo e l'assunzione della posizione sdraiata.

Reazioni più gravi: emorragie cerebrali e aritmie cardiache.

- I vasodilatatori ad azione rapida, come i nitriti o il nitroprussiato di sodio, possono antagonizzare gli effetti pressori di alte dosi di adrenalina. A questo scopo possono anche essere utili bloccanti α -adrenergici.

NORADRENALINA (NA)

Mediatore chimico liberato dai neuroni adrenergici postgangliari dei mammiferi. Differisce dall'adrenalina solo per la mancanza del sostituente metilico nel gruppo aminico.

Azioni farmacologiche

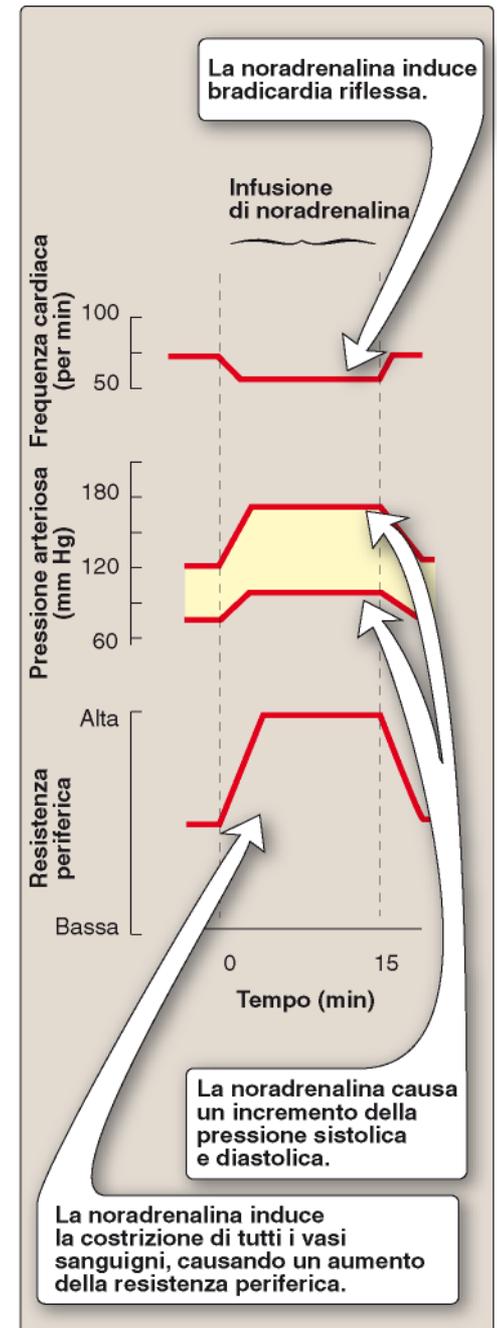
NA contro adrenalina:

- equipotenti nello stimolare i β_1 (cardiaci);
- noradrenalina più potente sui recettori α ;
- adrenalina più potente sui recettori β_2 .

Effetti cardiovascolari

-Aumenta la pressione sistolica e diastolica, e le resistenze vascolari periferiche → forte agente vasocostrittore.

-A differenza dell'adrenalina, la NA a piccole dosi non causa vasodilatazione né fa diminuire la pressione, poiché i vasi sanguigni della muscolatura scheletrica subiscono una costrizione anziché una dilatazione.



Note di farmaco-cinetica

- È inefficace quando somministrata per via orale e viene assorbita scarsamente dai siti di iniezione sottocutanea.
- Viene inattivata dagli stessi enzimi che catalizzano la deaminazione ossidativa e la metilazione dell'adrenalina (MAO e COMT).

USI TERAPEUTICI

- Shock.
- Vasocostrittore: in associazione con anestetici locali.

CONTROINDICAZIONI

- In caso di shock ipovolemico si dovrebbe correggere l'ipovolemia prima di somministrare NA .
- Gli effetti indesiderati dovuti a sovradosaggio possono essere attribuiti ad un'eccessiva attività simpaticomimetica.
- Durante l'infusione possono manifestarsi nausea, vomito, tachicardia, aritmia, cefalea. Poiché il tempo di dimezzamento del farmaco nel plasma è molto breve tali effetti scompaiono rapidamente.
- La riduzione del flusso di urina, la tachicardia e lo sviluppo di aritmie possono costringere ad interrompere l'infusione.

DOPAMINA

- Precursore metabolico immediato di NA e adrenalina.
- Neurotrasmettitore centrale.
- Substrato sia per la MAO che per la COMT e inefficace per via orale.
- Priva di effetti centrali (non attraversa la barriera ematoencefalica).

EFFETTI CARDIOVASCOLARI

- A basse concentrazioni interagisce principalmente con i recettori dopaminergici D₁ vasali che, mediante aumento del cAMP, determinano vasodilatazione (rene).
- A concentrazioni superiori la dopamina causa un effetto inotropo positivo sul miocardio via recettori β_1 . Provoca la liberazione di NA dalle terminazioni nervose.
- Rispetto alla noradrenalina provoca modesta riduzione del flusso ematico renale.

PREPARAZIONI

- La dopamina cloridrato è in vendita in fiale per fleboclisi contenenti 40 mg/ml. Viene somministrata solo per via endovenosa.

USI TERAPEUTICI

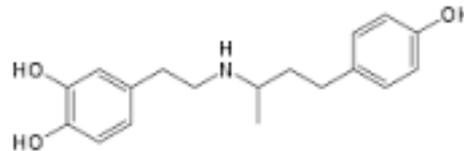
- Shock.

CONTROINDICAZIONI

- Simili a quelle della NA.

DOBUTAMINA

Simile nella struttura chimica alla dopamina ma con un voluminoso sostituente aromatico sul gruppo aminico.



Effetti sono dovuti ad interazioni sia con i recettori α sia con quelli β -adrenergici.

EFFETTI CARDIOVASCOLARI

- Sul cuore: effetto inotropo > di quello cronotropo
 - Aumenta la contrattilità e la gittata cardiaca.
 - Non aumenta la frequenza cardiaca.
 - Inalterata la resistenza totale periferica (compenso tra vasocostrizione mediata dagli α_1 e vasodilatazione mediata dai β_2).

EFFETTI INDESIDERATI

- Risposta pressoria esagerata in pazienti ipertesi.
- Può fare aumentare le dimensioni di un infarto miocardico (aumento della domanda di O_2).

USI TERAPEUTICI

- Trattamento di breve durata dello scompenso cardiaco (ad es. dopo un intervento chirurgico sul cuore o in pazienti con infarto miocardico).

Agonisti e antagonisti NA

- **Agonisti**

- catecolamine (CA)

- α -stimolanti**

- β -stimolanti

- indiretti e misti

- **Antagonisti**

- α -bloccanti

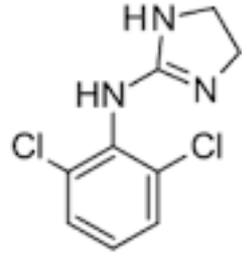
- β -bloccanti

- altri

AGONISTI α_2 -ADRENERGICI SELETTIVI

Impiegati per il trattamento dell'ipertensione.

CLONIDINA



MECCANISMO D'AZIONE ED EFFETTI

- Agonista abbastanza selettivo α_2 . L'affinità è elevata sebbene sia un agonista parziale.
- Iniziale vasocostrizione: l'infusione endovenosa causa elevazione della pressione arteriosa.
- Poi ipotensione, sedazione e bradicardia: la vasocostrizione è seguita da una più prolungata risposta ipotensiva, effetto dovuto all'**attivazione dei recettori α_2 nei centri di controllo cardiovascolare del SNC**.

Note di farmaco-cinetica

- Assorbita bene dopo somministrazione orale (comprese da 0.1-0.3 mg).
- Cerotti per somministrazione transdermica che immettono 0.1-0.3 mg al giorno di clonidina per una settimana.
- Dopo una dose orale il picco della concentrazione plasmatica e l'effetto ipotensivo massimo si hanno dopo 1-3 ore.
- Emivita da 6 a 24 ore, con valore medio di 12 ore.
- Circa metà della dose si ritrova immodificata nelle urine.

DOSAGGIO

- Dosaggio: nel trattamento dell'ipertensione si usano dosi orali di 0.1 mg 2 volte al giorno. La dose può essere progressivamente aumentata.

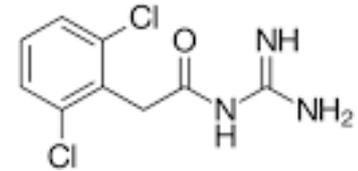
EFFETTI INDESIDERATI

- Secchezza delle fauci e sedazione.
- In alcuni pazienti bradicardia.
- Questi effetti sono in relazione con la dose e la loro incidenza è più bassa con la somministrazione transdermica.

USI TERAPEUTICI

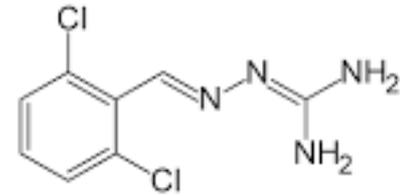
- Ipertensione.

GUANFACINA



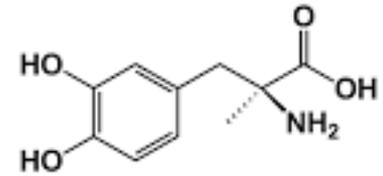
- Agonista α_2 -adrenergico **più selettivo** della clonidina.
- Abbassa la pressione arteriosa mediante attivazione dei recettori α_2 centrali con conseguente soppressione dell'attività del sistema simpatico.
- Efficacia uguale alla clonidina nel trattamento dell'ipertensione.
- Uguale alla clonidina anche il profilo degli effetti collaterali.
- Bene assorbita dopo somministrazione orale.

GUANABENZ



- Analogo strutturale della guanfacina.
- α_2 agonista ad azione centrale: fa diminuire la pressione arteriosa con meccanismo simile a quello della clonidina.
- Metabolismo epatico, tempo di dimezzamento di 4-6 ore.
- Effetti indesiderati simili a quelli della clonidina.

METILDOPA



- Agente ipotensivo ad azione centrale.
- Metabolizzata nell'encefalo ad α -metilnoradrenalina, attiva i recettori α_2 adrenergici centrali
→ abbassamento della pressione con meccanismo analogo a quello della clonidina.

Agonisti e antagonisti NA

- **Agonisti**

- catecolamine (CA)

- α -stimolanti

- β -stimolanti**

- indiretti e misti

- **Antagonisti**

- α -bloccanti

- β -bloccanti

- altri

AGONISTI β_2 -ADRENERGICI

Impiegati per il trattamento dell'asma bronchiale.

Agonisti e antagonisti NA

- **Agonisti**

- catecolamine (CA)

- α -stimolanti

- β -stimolanti

- **indiretti e misti**

- **Antagonisti**

- α 1-bloccanti

- β -bloccanti

- altri

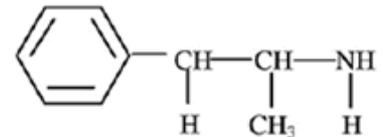
EPHEDRA

Una delle numerose specie di *ephedra* contenenti efedrina, detta “*ma huang*”.

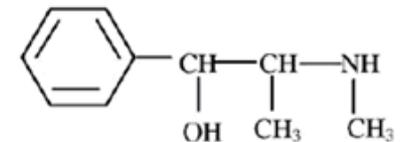
Ephedra vulgaris



AMFETAMINA



EFEDRINA



L'efedrina è un protoalcaloide strutturalmente simile all'amfetamina, di cui rappresenta il precursore, estratto da alcune piante appartenenti al genere *Ephedra* (famiglia *Ephedraceae*).

EFEDRINA

MECCANISMO D'AZIONE ED EFFETTI

- Agonista α e β -adrenergico; fa inoltre aumentare la liberazione di NA dai neuroni simpatici.
- Non contiene gruppo catecolico \rightarrow attiva per via orale.
- Stimola frequenza e gittata cardiaca \rightarrow aumenta le resistenze periferiche \rightarrow aumenta la pressione arteriosa.
- Attiva i recettori β della muscolatura liscia bronchiale \rightarrow broncodilatazione.
- Debole stimolazione del SNC.

Note di farmaco-cinetica

- Preparazione parenterale (25 o 50 mg/ml) per iniezione sottocutanea, intramuscolare o endovenosa lenta (ipertensione).
- Disponibile anche per somministrazione orale o topica (asma, congestione nasale).
- Dopo somministrazione orale gli effetti del farmaco possono durare per molte ore.
- Eliminata nelle urine in forma immodificata con tempo di dimezzamento di 3-6 ore.

AMFETAMINA

In confronto con l'efedrina:

- effetti marcati sul SNC (stimolazione psico-motoria)
- minore aggredibilità da parte della MAO
- metabolizzata da enzimi microsomiali epatici
- amina simpaticomimetica indiretta (libera NA, A, DA)
- effetti centrali e periferici
- libera 5-HT a forti dosi

Effetti periferici

↑ cardiocircolatorio (α, β), ↓ gastrointestinale (α_1, β_2), ↓ vescica.

Effetti centrali

- a) stimola i centri respiratori se depressi
- b) attiva EEG e comportamento
- c) aumenta l'acuità di olfatto e gusto
- d) riduce il sonno
- e) riduce l'appetito
- f) aumenta le performance psico-fisiche (a breve termine) e riduce il senso della fatica
- g) determina euforia e sicurezza

TOSSICITÀ

- ipertensione, tachiaritmia, eccessiva sudorazione
- ipertermia
- agitazione psicomotoria, tremore, disforia, convulsioni
- possibile morte (per cause cardiovascolari: es. emorragia cerebrale)

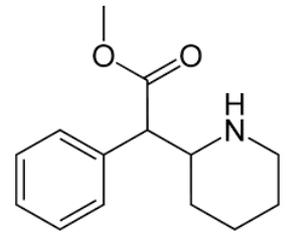
Terapia: acidificazione urine, neurolettici

METAMFETAMINA

Simile all'amfetamina.

Dosi basse stimolano il SNC senza notevoli azioni periferiche, dosi più elevate producono un prolungato aumento della pressione arteriosa sistolica e di quella diastolica.

METILFENIDATO



Derivato piperidinico strutturalmente simile all'amfetamina.
Blando stimolante del SNC con effetti maggiori sulle attività mentali che su quelle motorie. Stesse proprietà farmacologiche delle amfetamine. Rischio di abuso.

Note di farmaco-cinetica

Prontamente assorbito dopo somministrazione orale.

Picco plasmatico in 2 ore.

Tempo di dimezzamento di 1-2 ore.

Principale metabolita urinario è l'acido ritalinico (prodotto deesterificato).

INDICAZIONI

Disturbo da deficit dell'attenzione con iperattività (ADHD).

FENETILLINA (Captagon®)

Derivato dal legame (ponte etile) tra amfetamina e teofillina.

Profarmaco di amfetamina (25% della dose) e teofillina (15%).

Meglio tollerato dell'amfetamina (aumento della pressione arteriosa poco significativo).

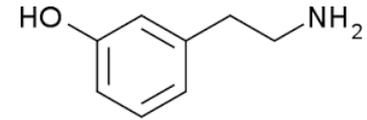
Inizialmente commercializzato come farmaco alternativo più blando rispetto all'amfetamina, e utilizzato nel trattamento dell'ADHD, della narcolessia e della depressione.

Effetti psicotropi. Potenzialità di abuso. Insonnia, anoressia.

Abuso soprattutto nei paesi arabi: Libia, Libano, Siria. Ritrovato nelle case di jihadisti dell'Isis in Siria e dopo gli attentati di Parigi: pastiglie (in associazione con caffeina) e siringhe.



TIRAMINA



- Non è un farmaco clinicamente utile, ma si trova in alcuni cibi, come formaggi stagionati e alcuni vini (Chianti).
- Può penetrare nella terminazione nervosa e spiazzare la noradrenalina immagazzinata: questa agisce sui recettori adrenergici.

TYRAMINE	
Content in food (mg%)	
Emmenthal cheese	22
Parmesan cheese	10
Potato	50-130
Grapes	25-140
Herring	300
Tuna	50
Cabbage	40-80
Tomatoes	0-120
Chocolate	0-120
Chianti wine	10-90

Cibi con contenuto elevato di tiramina.

In un paziente che assuma un inibitore irreversibile della MAO, 20-50 mg di tiramina presenti in un pasto possono aumentare la pressione in modo significativo.

Usi terapeutici degli agonisti NA

USI TERAPEUTICI DEI SIMPATICOMIMETICI

- ✓ shock
- ✓ shock cardiogeno: dopamina, dobutamina
- ✓ shock anafilattico: adrenalina
- ✓ ipotensione: NA, fenilefrina, metossamina
- ✓ ipertensione: α_2 agonisti centrali: clonidina
- ✓ aritmie cardiache
- ✓ decongestione nasale: agonisti α_1 (fenilefrina spray)
- ✓ asma: β_2 agonisti
- ✓ reazioni allergiche: adrenalina
- ✓ usi oftalmici
- ✓ narcolessia
- ✓ obesità
- ✓ deficit dell'attenzione con iperattività

SHOCK: condizione clinica caratterizzata da perfusione inadeguata dei tessuti. La caduta della pressione che accompagna lo shock porta ad una marcata attivazione del sistema nervoso simpatico → vasocostrizione periferica e aumento nella frequenza e forza di contrazione cardiaca.

Cause:

- ipovolemia (dovuta a disidratazione o perdita di sangue)
- insufficienza cardiaca (infarto miocardico esteso, aritmia grave)
- ostacolo alla gittata cardiaca (dovuto ad embolia polmonare o dissecazione aortica)
- disfunzione circolatoria periferica

Terapia:

- ripristino del volume ematico.
- uso di farmaci vasoattivi per migliorare le alterazioni della pressione e del flusso ematico:
 - agonisti β fanno aumentare la frequenza e la forza di contrazione del cuore
 - agonisti α fanno aumentare la resistenza vascolare periferica.
- NB: nella maggior parte delle forme di shock esiste già vasocostrizione intensa mediata dal sistema nervoso simpatico.

SHOCK CARDIOGENO: dovuto ad infarto miocardico.

Terapia volta a migliorare il flusso ematico periferico.

Per aumentare la forza di contrazione del cuore uso di amine simpaticomimetiche - con alcuni svantaggi. Es:

- isoproterenolo (β stimolante selettivo): potente agente cronotropo, fa aumentare la richiesta di O_2 del cuore;
- NA: intensifica la vasocostrizione periferica.

Migliori:

- dopamina: causa aumento della frequenza cardiaca < rispetto all'isoproterenolo e vasocostrizione periferica modesta (rene);
- dobutamina: aumenta la contrattilità miocardica con aumento modesto della frequenza cardiaca o delle resistenze periferiche.

SHOCK ANAFILATTICO: influenza sia il sistema respiratorio che quello cardiovascolare. È caratterizzato da broncospasmo, congestione delle mucose, collasso cardiocircolatorio.

Risponde rapidamente ad una dose intramuscolare o endovenosa di adrenalina (0.3-0.5 mg).

L'adrenalina è il farmaco di scelta per la sua efficacia sui recettori α , β_1 , β_2 .

Glucocorticoidi e antistaminici possono essere utili come seconda scelta.

IPOTENSIONE: può comparire in situazioni come ipovolemia, aritmie cardiache, reazioni indesiderate ai farmaci. Non viene trattata con farmaci se perfusione renale e cardiaca sono mantenute.

IPERTENSIONE: agonisti α_2 adrenergici ad azione centrale come la clonidina.

ARITMIE CARDIACHE: la ripresa cardiorespiratoria dopo arresto cardiaco può essere facilitata dal trattamento con adrenalina (0.5-1 mg endovena ad intervalli di 5 min) → vasocostrizione mediata dai recettori α adrenergici, aumento della pressione e miglioramento del flusso ematico coronarico.

DECONGESTIONE NASALE: uso di agonisti α_1 in pazienti con rinite allergica o rinite acuta che segue le infezioni delle vie aeree superiori. Determinano riduzione della resistenza al flusso d'aria mediante riduzione del volume delle mucose nasali. Limiti: la perdita dell'efficacia, l'iperemia da rimbalzo e il peggioramento dei sintomi. Questo sembra dovuto alla desensibilizzazione dei recettori ed al danno delle mucose.

I farmaci topici ad azione breve più usati sono fenilefrina e fenilpropanolamina, sotto forma di spray nasali.

Un'azione più duratura, con concentrazioni locali minori e più pronunciati effetti a carico del cuore, si ottiene con somministrazione orale di efedrina o uno dei suoi isomeri pseudoefedrina.

ASMA: uso di agonisti β -adrenergici. I β_2 selettivi danno meno effetti cardiovascolari indesiderati ed hanno sostituito l'isoproterenolo.

REAZIONI ALLERGICHE: l'adrenalina è il farmaco di scelta per la remissione della sintomatologia delle gravi reazioni acute da ipersensibilità (es. alimentari, da puntura di insetto, da allergia ai farmaci).

Oltre agli effetti cardiovascolari, l'adrenalina attiva recettori β che diminuiscono la liberazione di istamina dai mastociti, assicurando remissione di prurito, orticaria, edema delle labbra, palpebre e lingua.

USI OFTALMICI: l'applicazione locale di amine simpatomimetiche alla congiuntiva permette di dilatare le pupille. L'effetto midriatico dura per alcune ore.

Adrenalina e fenilefrina riducono la pressione intraoculare nel glaucoma.

NARCOLESSIA:

Utili farmaci stimolanti del SNC come amfetamina, metamfetamina e destroamfetamina. La terapia comporta rischio di abuso.

OBESITÀ: conseguenza di un bilancio calorico positivo. Amfetamina promuove il calo ponderale mediante soppressione dell'appetito. Altri farmaci anoressizzanti comprendono metamfetamina, fentermina, benzfetamina, fendimetrazina, mazindolo, fenmetrazina, dietilpropione, fenilpropanolamina. La terapia comporta rischio di abuso.

DISTURBO DA DEFICIT DELL'ATTENZIONE CON IPERATTIVITÀ:

caratterizzata da eccessiva attività motoria, difficoltà a mantenere a lungo l'attenzione, impulsività.

Utilizzo metilfenidato (dose di 5 mg al mattino e a pranzo). Gli effetti indesiderati di questi trattamenti sono: insonnia, dolore addominale, anoressia e calo ponderale.

Agonisti e antagonisti NA

- Agonisti
 - catecolamine (CA)
 - α -stimolanti
 - β -stimolanti
 - indiretti e misti
- **Antagonisti**
 - α -bloccanti
 - β -bloccanti
 - altri

ANTAGONISTI ADRENERGICI

Chiamati anche **BLOCCANTI ADRENERGICI**

Classificati in funzione della loro affinità relativa per i recettori α e β

Adrenergic Receptor Antagonists

Alpha Receptor Antagonists

Beta Receptor Antagonists

Non-selective

α_1 -selective

α_2 -selective

Non-selective (First Generation)

β_1 -selective (Second Generation)

Non-selective (Third Generation)

β_1 -selective (Third Generation)

- phenoxybenzamine
- phentolamine
- prazosin
- terazosin
- doxazosin
- alfuzosin
- tamsulosin
- indoramin
- urapidil
- bunazosin
- yohimbine

- nadolol
- penbutolol
- pindolol
- propranolol
- timolol
- sotalol
- levobunolol
- metipranolol

- acebutolol
- atenolol
- bisoprolol
- esmolol
- metoprolol

- carteolol
- carvedilol*
- bucindolol
- labetalol*

- betaxolol
- celiprolol
- nebivolol

Source: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC: *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th Edition*: www.accessmedicine.com

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Agonisti e antagonisti NA

- Agonisti
 - catecolamine (CA)
 - α -stimolanti
 - β -stimolanti
 - indiretti e misti
- **Antagonisti**
 - α -bloccanti**
 - β -bloccanti
 - altri

ANTAGONISTI DEI RECETTORI α -ADRENERGICI

- La maggior parte degli antagonisti è **α o β selettiva** (il labetalolo rappresenta un'eccezione).
- Farmaci che bloccano i recettori adrenergici **α_1 e α_2** : fenossibenzamina (antagonista irreversibile aloalchilaminico), fentolamina (antagonista competitivo reversibile). Oggi in disuso, venivano utilizzati per produrre vasodilatazione nel trattamento delle vasculopatie periferiche.
- Antagonisti selettivi del recettore α_1** : prazosina, doxazosina e terazosina, utilizzati nel trattamento dell'ipertensione. Gli effetti indesiderati sono ipotensione posturale e impotenza.
- La yohimbina è un **antagonista selettivo del recettore α_2** . Non viene usata in terapia.

α_1 - BLOCCANTI

Indicazione principale: **ipertensione**.

La prazosina ha breve durata d' azione. Si preferiscono farmaci ad azione più lunga (doxazosina, terazosina).

Riduzione del tono simpatico dei vasi sanguigni



Diminuzione resistenze vascolari periferiche



Tachicardia riflessa

PRAZOSINA

MECCANISMO D'AZIONE

- Blocco dei recettori α nelle arteriole e nelle vene → diminuzione della resistenza vascolare periferica e del ritorno venoso.

Note di farmaco-cinetica

- Assorbita bene dopo somministrazione orale, biodisponibilità del 70%.
- Picco delle concentrazioni plasmatiche 1-3 ore dopo una dose orale.
- Si lega alle proteine plasmatiche, solo il 5% è libero in circolazione.
- Metabolizzata nel fegato.
- Tempo di dimezzamento 3 ore.
- Durata d'azione 4-6 ore.



Parametro di comparazione
all'interno del gruppo

TERAZOSINA

Analogo strutturale della prazosina, meno potente, specificità per i recettori α_1 .

- Terazosina è più idrosolubile della prazosina e la sua disponibilità è alta.
- Tempo di dimezzamento 12 ore, durata d'azione oltre 18 ore. 
- Per combattere l'ipertensione il farmaco può essere dato 1 sola volta al giorno.

DOXAZOSINA

Analogo strutturale della prazosina con elevata selettività per i recettori α_1 .

- Tempo di dimezzamento 20 ore, durata d'azione fino a 36 ore. 
- Per il trattamento dell'ipertensione dosi giornaliere singole di 1-16 mg.

ANTAGONISTI α -ADRENERGICI VARI

LABETALOLO

Potente antagonista β . Blocca in modo competitivo anche i recettori α_1 .

KETANSERINA

Antagonista della 5HT, blocca anche i recettori α_1 .

URAPIDIL

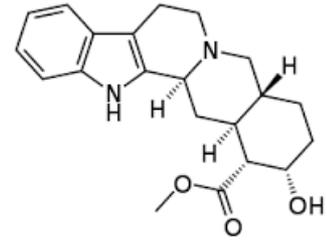
Antagonista α_1 selettivo, struttura chimica diversa dalla prazosina.

Blocca i recettori α_1 periferici \rightarrow ipotensione.

Biodisponibilità dell'80% dopo somministrazione orale.

Tempo di dimezzamento \rightarrow 3 ore.

YOHIMBINA



Antagonista competitivo, selettivo per i recettori α_2 .

- entra facilmente nel SNC → aumento della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca;
- promuove l'attività motoria, provoca tremori.

Antagonista della 5-HT.

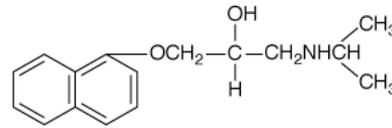
In passato usato per il trattamento dell'impotenza.

Agonisti e antagonisti NA

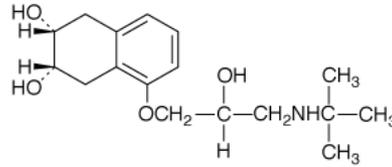
- Agonisti
 - catecolamine (CA)
 - α -stimolanti
 - β -stimolanti
 - indiretti e misti
- **Antagonisti**
 - α -bloccanti
 - β -bloccanti**
 - altri

Chimica

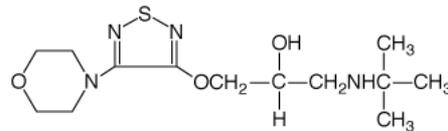
Nonselective antagonists



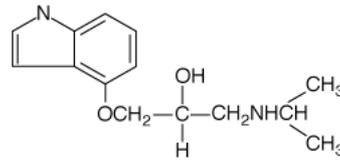
PROPRANOLOL



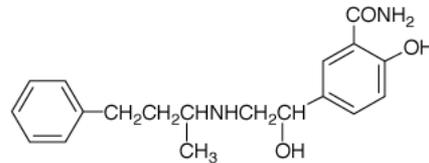
NADOLOL



TIMOLOL

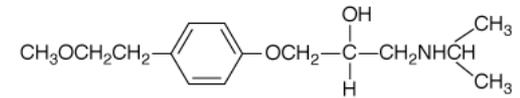


PINDOLOL

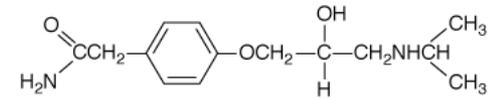


LABETALOL

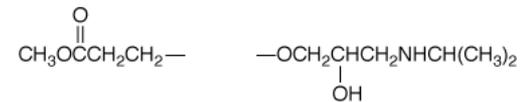
β₁-selective antagonists



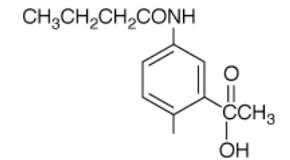
METOPROLOL



ATENOLOL



ESMOLOL



ACEBUTOLOL

ANTAGONISTI DEI RECETTORI β -ADRENERGICI

- ✓ Gli antagonisti dei recettori β -adrenergici comprendono il propranololo, l'alprenololo, l'oxprenololo (che agiscono sui recettori β_1 e β_2), e l'atenololo (selettivo per i recettori β_1).
- ✓ Alcuni (alprenololo e oxprenololo) presentano anche un'attività quali **agonisti parziali**, che potrebbe risultare vantaggiosa.
- ✓ Sono **utilizzati** principalmente per il trattamento dell'ipertensione, delle aritmie cardiache, dell'angina e dell'infarto miocardico. Vengono utilizzati anche per la terapia dell'ansia.
- ✓ I **rischi** più importanti sono la broncocostrizione, la bradicardia e lo scompenso cardiaco (questi ultimi meno probabili con gli agonisti parziali).
- ✓ Gli **effetti collaterali** includono estremità fredde, insonnia e depressione.
- ✓ Molti mostrano un rapido metabolismo di primo passaggio e, quindi, hanno una **scarsa biodisponibilità** per somministrazione orale.

PROFILO GENERALE DEI β -BLOCCANTI

1. antagonismo competitivo con catecolamine, con variabile affinità β_1/ β_2 (selettività)
2. possibili proprietà “dualiste”
3. proprietà anestetiche locali

Parametri di comparazione all'interno del gruppo



- riduzione di contrattilità, frequenza sinusale, velocità di conduzione, eiezione, eccitabilità cardiaca
- ridotta attivazione metabolica generale (glicolisi e lipolisi)
- ridotta liberazione di renina (β_1)
- (inibizione tono simpatico centrale)



-ridotto consumo di O_2

IMPIEGO DEGLI ANTAGONISTI β -ADRENERGICI

Sistema cardiovascolare

- Ipertensione.
- Angina pectoris.
- Aritmie cardiache.
- Post-infarto miocardico (protezione nei confronti delle aritmie e del reinfarto).

Altri impieghi

- Glaucoma.
- Tireotossicosi, come trattamento aggiuntivo (ad es. pre-operatorio).
- Stati d'ansia (per controllare i sintomi somatici associati all'iperattività simpatica, quali tremore e palpitazioni).
- Profilassi dell'emicrania.
- Tremore benigno essenziale (una malattia familiare).

PRINCIPALI EFFETTI SECONDARI E CONTROINDICAZIONI

- Ridotta tolleranza all'esercizio; insufficienza cardiaca e blocco AV (soprattutto gli antagonisti puri).
- Asma bronchiale (soprattutto quelli non selettivi).
- Ipoglicemia (attenzione nei diabetici).
- Aumento della motilità intestinale, nausea, vomito (tutti).
- Sedazione e neurodepressione, incubi (propranololo).

PROPRIETÀ DI ALCUNI β -BLOCCANTI

	Selettività	Attività come agonista parziale	Attività anestetica locale	Lipofilicità	Emivita di eliminazione	Biodisponibilità
Acebutololo	β_1	si	si	bassa	3-4 ore	50
Atenololo	β_1	no	no	bassa	6-9 ore	40
Betaxololo	β_1	no	debole	bassa	14-22 ore	90
Bisoprololo	β_1	no	no	bassa	9-12 ore	80
Carteololo	nessuna	si	no	bassa	6 ore	85
Celiprololo	β_1	si ¹	no	...	4-5 ore	70
Esmololo	β_1	no	no	bassa	10 minuti	...
Labetalolo ²	nessuna	si ¹	si	moderata	5 ore	30
Metoprololo	β_1	no	si	moderata	3-4 ore	50
Nadololo	nessuna	no	no	bassa	14-24 ore	33
Penbutololo	nessuna	si	no	alta	5 ore	>90
Pindololo	nessuna	si	si	moderata	3-4 ore	90
Propranololo	nessuna	no	si	alta	3-6 ore	30 ³
Sotalolo	nessuna	no	no	bassa	12 ore	90
Timololo	nessuna	no	no	moderata	4-5 ore	50

¹ effetti come agonista parziale sui recettori β_2

² il labetalolo provoca anche un blocco α_1 selettivo

³ la biodisponibilità è dose dipendente

Altri parametri di comparazione all'interno del gruppo

Farmaco	Attività stabilizzante la membrana	Attività agonista intrinseca	Solubilità lipidica	Assorbimento (%)	Disponibilità orale (%)	Plasma t1/2 (ore)	Protein Binding (%)
Non selettivi: prima generazione							
Nadololo	0	0	Bassa	30	30-50	20-24	30
Penbutololo	0	+	Alta	≈ 100	~ 100	~5	80-98
Pindololo	+	+++	Bassa	> 95	~ 100	3-4	40
Propranololo	++	0	Alta	< 90	30	3-5	90
Timololo	0	0	Bassa/moderata	90	75	4	<10
Selettivi β1: seconda generazione							
Acebutololo	+	+	Bassa	90	20-60	3-4	26
Atenololo	0	0	Bassa	90	50-60	6-7	6-16
Bisoprololo	0	0	Bassa	≤ 90	80	9-12	~ 30
Esmololo	0	0	Bassa	NA	NA	0.15	55
Metoprololo	+*	0	Moderata	~ 100	40-50	3-7	12
Non selettivi con azioni aggiuntive: terza generazione							
Carteololo	0	++	Bassa	85	85	6	23-30
Carvedilolo	++	0	Moderata	>90	~30	7-10	98
Labetalolo	+	+	Bassa	>90	~33	3-4	~50
β1-bloccanti selettivi con azioni aggiuntive: terza generazione							
Betaxololo	+	0	Moderata	>90	~80	15	50
Celiprololo	0	+	Bassa	~ 74	30-70	5	4-5

* Rilevabile solo a dosi molto più alte di quelle richieste per il β-blocco.

NON β_1 SELETTIVI

PROPRANOLOLO

- ✓ Uguale affinità per i recettori β_1 e β_2 – NO blocco dei recettori α -adrenergici
- ✓ Privo di attività simpaticomimetica intrinseca (ISA)

NADOLOLO

- ✓ Uguale affinità per i recettori β_1 e β_2
- ✓ Privo di attività simpaticomimetica intrinseca
- ✓ **Tempo di dimezzamento lungo**

TIMOLOLO

- ✓ Antagonista β -adrenergico non selettivo, potente, a **breve durata d'azione**
- ✓ Privo di attività simpaticomimetica intrinseca
- ✓ Efficace nel ridurre la pressione intraoculare

PINDOLOLO

- ✓ Antagonista β non selettivo
- ✓ Sì attività simpaticomimetica intrinseca

LABETALOLO

- ✓ Antagonista competitivo **sia sui recettori α_1 che β -adrenergici**

β_1 SELETTIVI

ACEBUTOLOLO, ATENOLOLO, METOPROLOLO

- ✓ Antagonizzano i recettori β_1 a dosi 50-100 volte inferiori rispetto a quelle necessarie per bloccare i recettori β_2
- ✓ La **cardioselettività** si perde ad alte dosi

METOPROLOLO

- ✓ Antagonista β_1 -selettivo privo di attività simpaticomimetica intrinseca

ATENOLOLO

- ✓ Antagonista β_1 -selettivo privo di attività simpaticomimetica intrinseca
- ✓ Molto idrofilo, **penetra poco nell'encefalo**
- ✓ Tempo di dimezzamento > del metoprololo

ESMOLOLO

- ✓ Antagonista β_1 -selettivo con **durata d'azione molto breve**

ACEBUTOLOLO

- ✓ Antagonista β_1 -selettivo con attività simpaticomimetica intrinseca modesta

ALTRI ANTAGONISTI β -ADRENERGICI

- **Carteololo** (in vendita anche in Italia come collirio)
- **Penbutololo**
- **Levobunololo** (in soluzione oftalmica per il trattamento del glaucoma)
- **Betaxololo** (preparazione oftalmica β_1 selettiva)
- **Sotalolo** (antagonista non selettivo, azioni antiaritmiche)

Agonisti e antagonisti NA

- Agonisti
 - catecolamine (CA)
 - α -stimolanti
 - β -stimolanti
 - indiretti e misti
- **Antagonisti**
 - α -bloccanti
 - β -bloccanti
 - **altri**

ALTRI ANTAGONISTI NA

Agiscono sul neurone adrenergico
bloccando la liberazione del neurotrasmettitore

RESERPINA

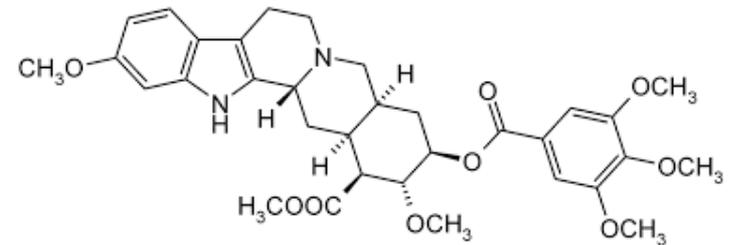
Alcaloide di origine vegetale

Blocca il trasporto della noradrenalina dal citoplasma alle vescicole sinaptiche



Deplezione dei livelli di noradrenalina nel neurone adrenergico

La reserpina ed altre sostanze bioattive, estratte dalla *Rauwolfia serpentina*, erano già utilizzate nella medicina greco-araba per curare l'avvelenamento da morso di serpente e le punture degli scorpioni.



AZIONI CARDIOVASCOLARI

- riduzione della pressione arteriosa in pazienti ipertesi
- riduzione della frequenza cardiaca
- lento inizio d'azione; lunga durata d'azione
- l'azione persiste per molti giorni dopo sospensione del trattamento

ALTRE AZIONI

- non provoca una marcata ipotensione ortostatica
- in pazienti di sesso maschile interferisce con l'eiaculazione
- accentua l'attività parasimpatica, in particolare nel tratto gastrointestinale (inc. stimolazione della secrezione acida gastrica) → la reserpina non deve mai essere somministrata a pazienti con anamnesi di ulcera peptica

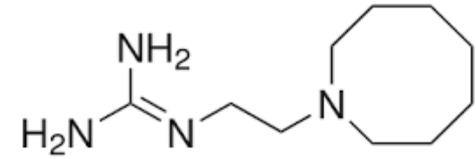
USI TERAPEUTICI

-Ipertensione

EFFETTI INDESIDERATI

-Dopo mesi di terapia, si possono verificare disturbi del sonno e allucinazioni notturne, più raramente depressione, tendenze suicide

GUANETIDINA



AZIONI

Accumulata nelle vescicole sinaptiche al posto della noradrenalina → deplezione dei depositi → inibizione della risposta del neurone adrenergico alla stimolazione o somministrazione di amine simpaticomimetiche ad azione indiretta



- graduale abbassamento della pressione arteriosa nei soggetti ipertesi
- diminuzione della frequenza cardiaca

USI TERAPEUTICI

Ipertensione

EFFETTI INDESIDERATI

Ipotensione ortostatica

Interferisce con la funzione sessuale maschile

Alcune tabelle riassuntive e di completamento

Classe	Farmaco	Azione farmacologica prominente	Principali applicazioni terapeutiche	Effetti indiretti	commenti
β1-selettivi	Dobutamina	Aumento della contrattilità Qualche aumento della frequenza cardiaca Aumento nella conduzione AV	Trattamenti brevi della scompenzazione cardiaca dopo chirurgia, o pazienti con CHF o MI	Aumento della pressione sanguigna e della frequenza cardiaca	Utilizzo con cautela in pazienti con ipertensione o aritmie cardiache. Usato solo IV
β2-selettivi (agenti intermedi)	Albuterolo Bitolterolo Fenoterolo Isoetarina Metaproterenolo Procaterolo Terbutalina Ritodrina	Rilassamento dei muscoli lisci bronchiali Rilassamento dei muscoli lisci uterini Attivazione di altri recettori β2 dopo somministrazione sistemica	Broncodilatatori per il trattamento dell' asma e di COPD Farmaci a breve o intermedia azione per broncospasmi acuti Ritrodina, per arrestare la nascita dei prematuri	Tremore dei muscoli scheletrici Tachicardia e altri effetti cardiaci osservati dopo somministrazione sistemica (minori con l' uso dell' inalatore)	Utilizzo con cautela in pazienti con patologie CV (ridotte dalla somministrazione per inalazione) Minimi effetti collaterali
β2-selettivi (a lunga durata)	Formoterolo Salmeterolo		Scelta migliore per la profilassi grazie alla lunga durata		L' azione prolungata favorisce la profilassi
Agonisti α-recettori α1-selettivi	Metoxamina Fenilefrina Mefentermina Metaraminolo Midodrina	Vasocostrizione	Congestione nasale (usata tipicamente) Ipotensione posturale	Ipertensione Reflex bradicardia Secchezza delle labbra, sedazione, rebound hypertension upon abrupt withdrawal	Mefentermina e Metaraminolo agiscono anche indirettamente per rilasciare NE Midodrina è un profarmaco convertito in vivo in un composto attivo
α2-selettivi	Clonidina Apraclonidina Guanfacina Guanabenz Brimionidina	Decremento della perdita simpatica dal cervello alla periferia risultando nel decremento PVR e della pressione sanguigna. Decremento del rilascio evocato-nervi di trasmettitori simpatici Decremento della produzione di umor aqueo	Terapia aggiuntiva in shock Ipertensione Per ridurre la risposta simpatica all' astinenza da narcotici, alcool e tabacco Glaucoma		Apraclonidina e brimonidina usata topicamente per glaucoma e ipertensione oculare Metildopa è convertito in SNC in α-metilNE, un agonista α2 effettivo.

Classe	Farmaco	Azione farmacologica prominente	Principali applicazioni terapeutiche	Effetti indiretti	commenti
Indiretti	Amfetamine Metamfetamina Metifenidato (rilascia NE perifericamente; NE,DA,5-HT centralmente)	Stimolazione del SNC Aumento della pressione sanguigna Stimolazione miocardica	Trattamento dell' ADHD Narcolessia Obesità (raramente)	Agitazione Tremore Insonnia Ansia Tachicardia Ipertensione Aritmia cardiaca	Farmaco di II schedula Occorre una marcata tolleranza L' uso cronico porta alla dipendenza Può portare a emorragie in pazienti con importanti patologi e l' utilizzo per un lungo periodo può indurre schizofrenia paranoica
Misti	Dopamina (α_1 , α_2 , β_1 , D1; rilascio di NE) Efedrina (α_1 , α_2 , β_1 , β_2 ; rilascio di NE)	Vasodilatazione Aumento della velocità di filtrazione glomerulare e natriuretica Aumento nella frequenza e contrattilità cardiaca Aumento nella pressione sistolica Simile all' epinefrina ma con una durata più lunga Stimolazione del SNC	Shock cardiaco Infarto congestivo Trattamento di infarto renale acuto Broncodilatatore per il trattamento dell' asma Congestione nasale Trattamento dell' ipotensione e shock	Alti dosi portano a vasocostrizione Agitazione Tremore Insonnia Ansia Tachicardia Ipertensione	Importante per la sua capacità di mantenere il flusso renale di sangue Somministrazione IV Somministrazione attraverso tutte le vie Non comunemente utilizzato

Classe	Farmaco	Azione farmacologica prominente	Principali applicazioni terapeutiche	Effetti indiretti	commenti
Agonisti non selettivi diretti	Epinefrina (α_1 , α_2 , β_1 , β_2 , β_3)	Aumento della frequenza cardiaca Aumento della pressione sanguigna Aumento della contrattilità Piccolo aumento della PVR Aumento della gittata cardiaca Vasocostrizione (visceri) Vasodilatazione (muscoli scheletrici) Aumento del glucosio nel sangue e dell'acido lattico	Glaucoma ad angolo aperto Azione prolungata con anestesia locale Shock anafilattico Blocco del cuore completo o arresto cardiaco Broncodilatatore nell'asma	Palpitazioni Aritmie cardiache Emorragia cerebrale Mal di testa Tremore Agitazione	Non somministrata oralmente Salvavita in anafilassi o arresto cardiaco
	Norepinefrina (α_1 , α_2 , $\beta_1 \gg \beta_2$)	Aumento della pressione sistolica e diastolica Vasocostrizione Aumento della PVR Aumento diretto della frequenza e contrazione cardiaca Veloce decremento della frequenza cardiaca	Ipotensione	Molto simile ad epi-, ipertensione	Non assorbita oralmente
Recettori β -agonisti non selettivi ($\beta_1 + \beta_2$)	Isoproterenolo	Somministrazione IV Riduzione del PVR Aumento della gittata cardiaca Tachiaritmia Broncodilatazione	Broncodilatatore in asma Completo arresto cardiaco o aritmia cardiaca Shock	Palpitazione Tachicardia Emicrania Arrossamento della cute Ischemia cardiaca in pazienti con CAD	Somministrato per inalazione nell'asma
α -bloccanti non selettivi (α -bloccanti classici)	Fenoxibenzamina Fentolamina Tolazolina	Riduzione del PVR e della pressione sanguigna Venodilatazione	Trattamento degli eccessi di catecolamine (es. feocromocitoma)	Ipotensione posturale Mancanza di eiaculazione	Stimolazione cardiaca dovuta all'attivazione di riflessi e all'aumento del rilascio di NE attraverso il blocco dei recettori α_2 .

Classe	Farmaco	Azione farmacologica prominente	Principali applicazioni terapeutiche	Effetti indiretti	commenti
α_1 -selettivi	Prazosina Terazosina Doxazosina Trimazosina Alfuzosina Tamsulosina	Riduzione del PVR e della pressione sanguigna Rilassamento dei muscoli lisci del collo, della vescica urinaria e della prostata	Ipertensione primaria Aumento del flusso urinario in BPH	Ipotensione posturale all' inizio della terapia	Fenoxibenzamina produce il blocco prolungato dei recettori α_1 , e ad alte dosi può bloccare l' uptake delle amine neuronali ed extraneuronali Prazosina e le relative quinazoline sono selettive per i recettori α_1 , ma non tra i sottotipi α_{1A} . Tamsulosina mostra selettività per i recettori α_{1A} .
β -bloccanti (non selettivi 1° generazione)	Nadololo Penbutololo Pindololo Propranololo Timololo	Riduzione della frequenza cardiaca Riduzione della contrattilità Riduzione della gittata cardiaca Conduzione lenta negli atri e nei nodi AV Aumento del periodo di refrattarietà, nodo AV Broncocostrizione Ipoglicemia prolungata Riduzione nel plasma FFA Riduzione del colesterolo HDL Aumento del colesterolo LDL e trigliceridi Ipokalemia	Angina Pectoris Ipertensione Aritmia cardiaca CHF Feocromocitoma Glaucoma Cardiomiopatia ostruttiva ipertropica Ipertiroidismo Profilassi dell' emicrania Sintomi di panico acuto Astinenza da abuso di sostanze Emorragia (variceal) nella ipertensione portale	Bradycardia Effetto ionotropico negativo Riduzione della gittata cardiaca Bradiaritmia Riduzione della conduzione AV Broncocostrizione Affaticamento Disturbi del sonno (insonnia, incubi) Ipoglicemia prolungata Disfunzioni sessuali negli uomini Interazioni con droghe	Gli effetti farmacologici dipendono largamente dal grado del tono simpato-adrenale Broncocostrizione (in asmatici e COPD) Ipoglicemia (in ipoglicemici e diabetici) Effetti stabilizzanti le membrane (solo propranololo, acebutololo, carvedilolo, e betaxololo) ISA (forte per pindololo, debole per penbutololo, carteololo, labetalolo e betaxololo)

ISA = attività simpaticomimetica intrinseca

Classe	Farmaco	Azione farmacologica prominente	Principali applicazioni terapeutiche	Effetti indiretti	commenti
β2-selettivi (2° generazione)	Acebutalolo Atenololo Bisoprololo Esmololo metoprololo				
Non selettivi (3° generazione) vasodilatatore	Carteololo Carvedilolo Bucindololo Labetalolo	(effetto stabilizzante membrane) (ISA) (vasodilatazione)			Vasodilatazione vista nei farmaci di 3° generazione; meccanismi multipli (α1 antagonismo; agonismo β2 ; rilascio di NO; blocco dei canali del Ca ²⁺ ; apertura dei canali del K ⁺ ; altro)