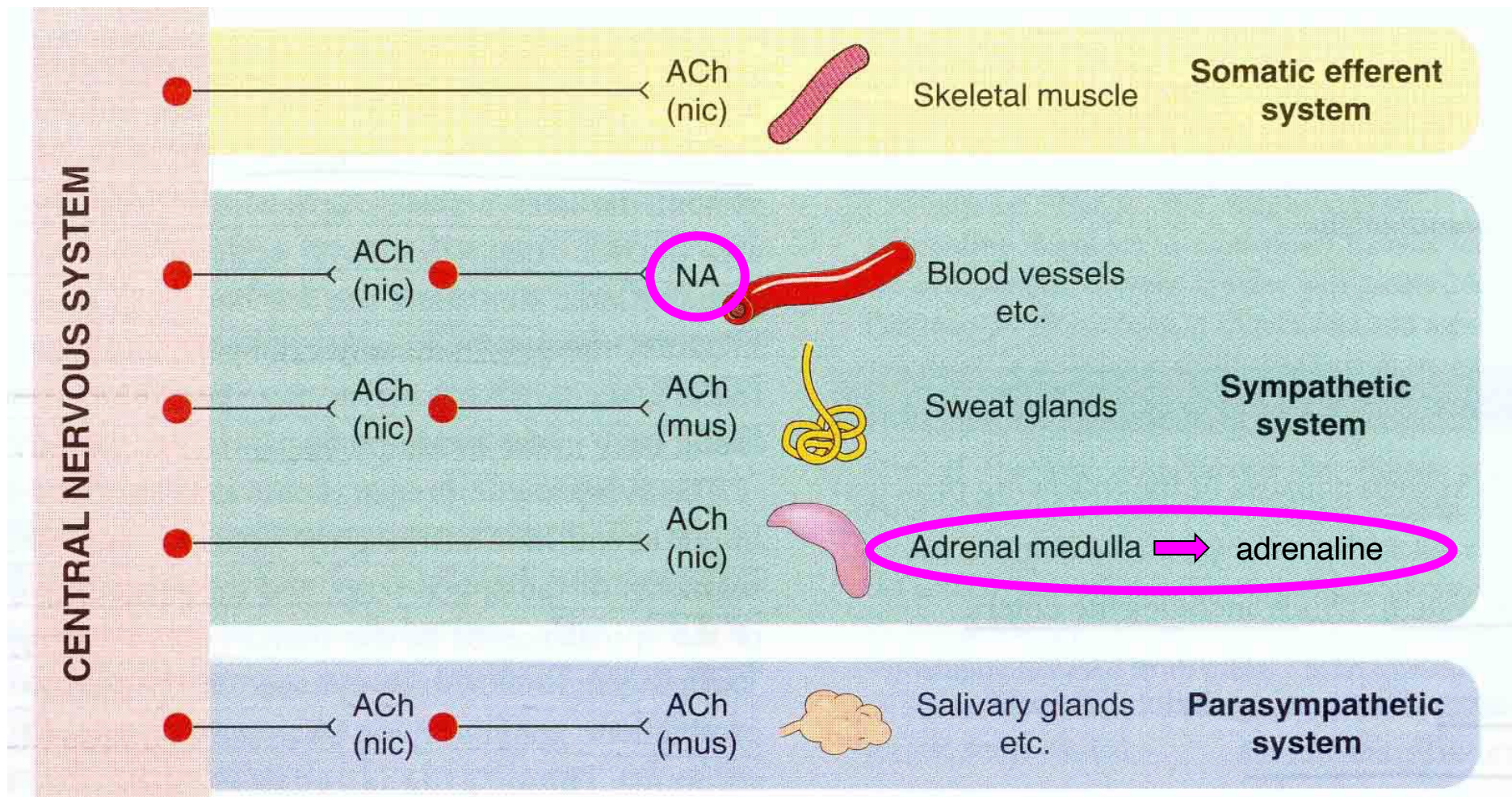
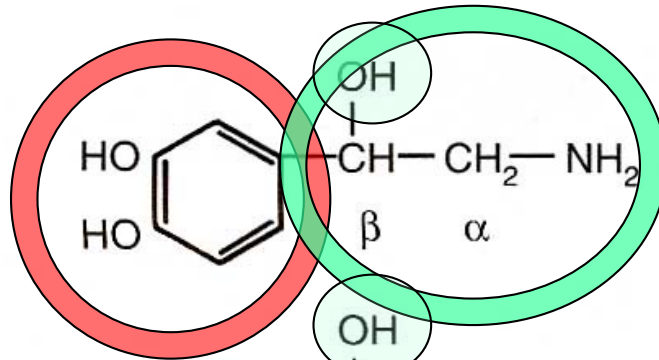




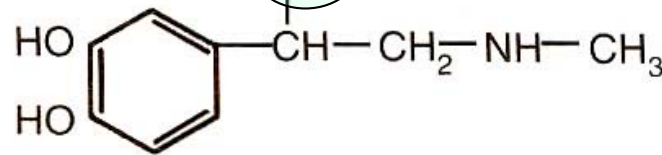
- Le catecolamine sono i neurotrasmettitori che sostengono l'attività simpatica
- La noradrenalina è rilasciata dai terminali sinaptici delle fibre nervose simpatiche
- L'adrenalina è prodotta dalla midollare del surrene e viene rilasciata nel circolo sanguigno

# Principali catecolamine

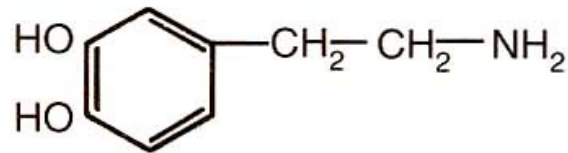
anello catecolico    catena aminica



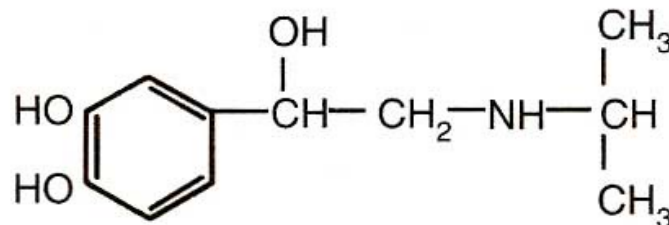
Noradrenalina (norepinefrina)



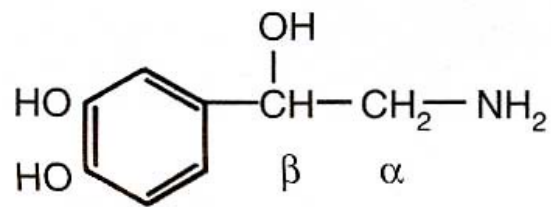
Adrenalina (epinefrina)



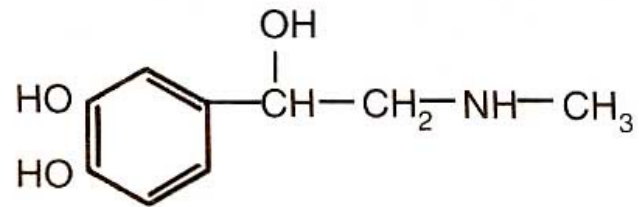
Dopamina



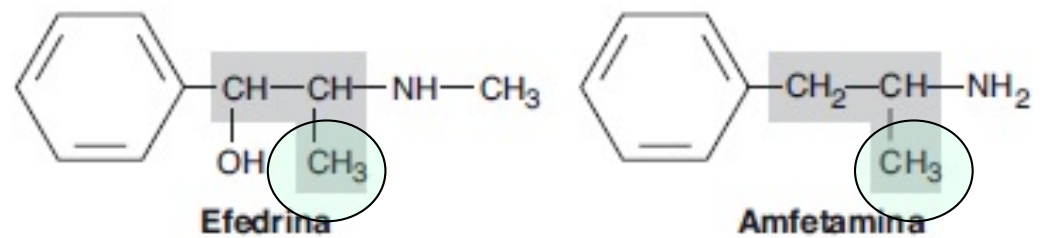
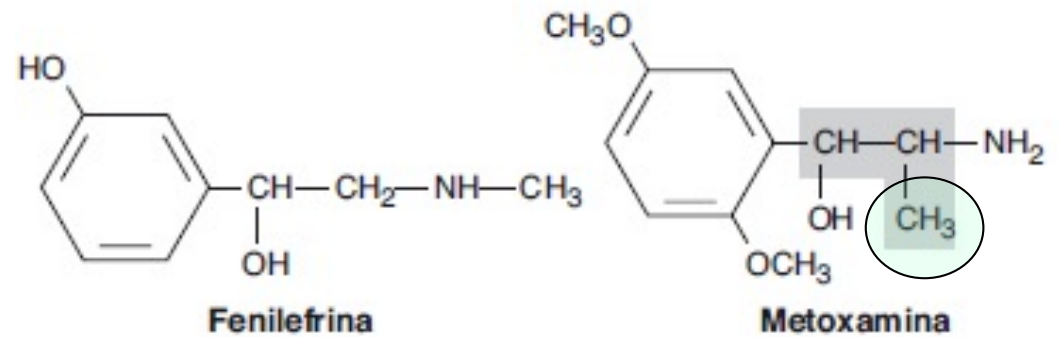
Isoprenalina (isoproterenolo)

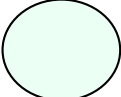


Noradrenalina



Adrenalina



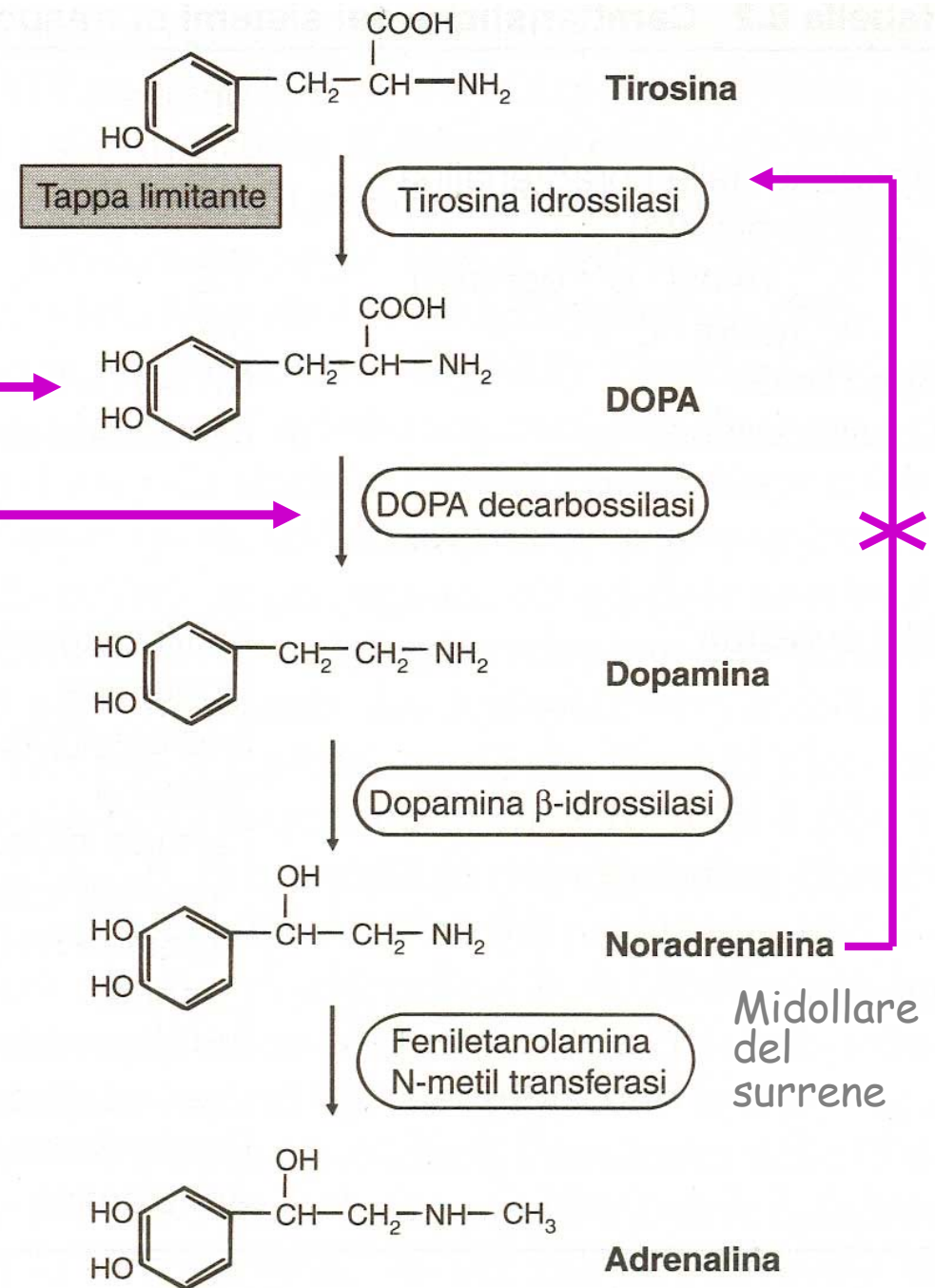
 resistenza alle MAO

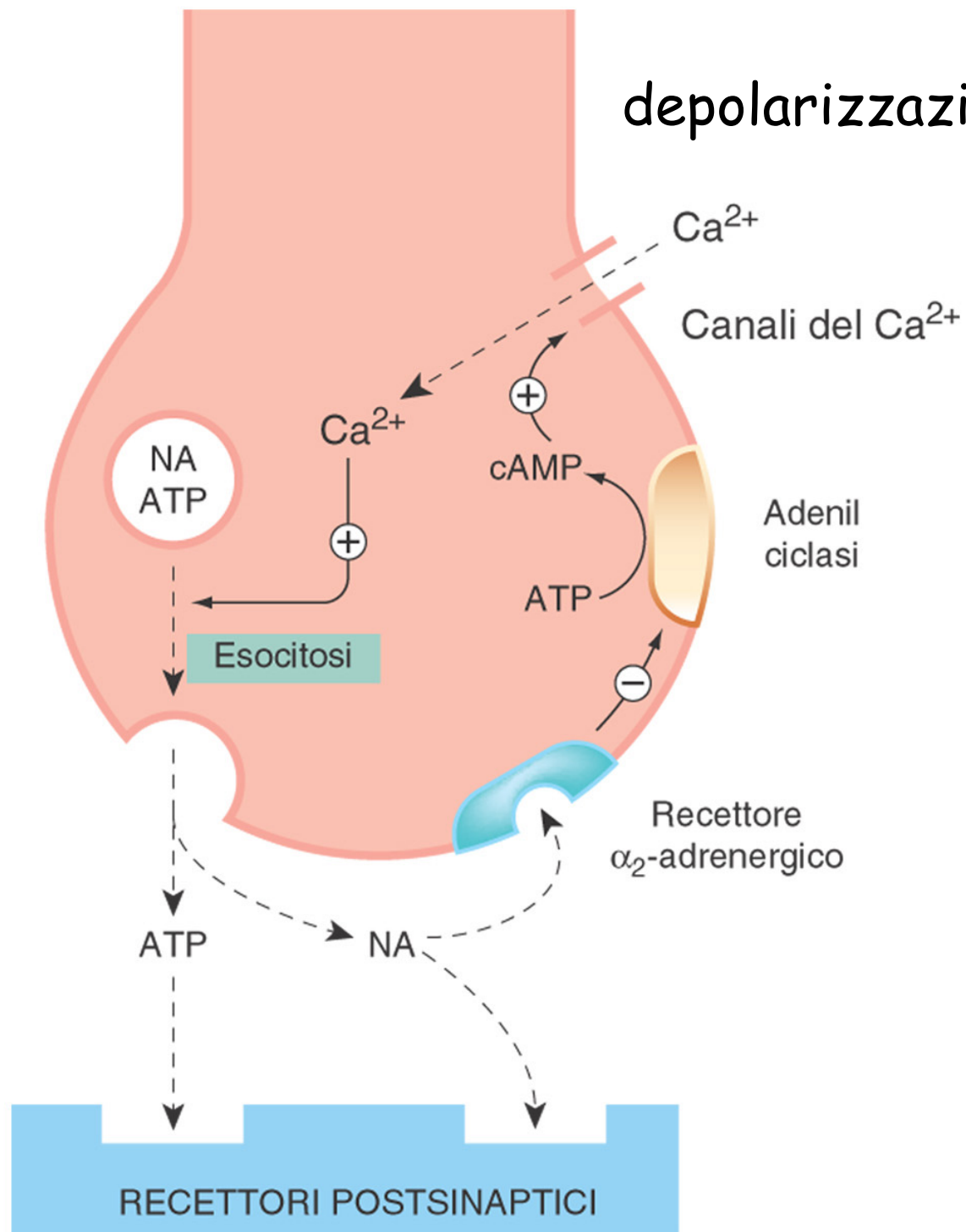
**Figura 9-5.** Alcuni esempi di farmaci simpaticomimetici non catecolaminici. Il gruppo isopropilico è evidenziato con l'ombreggiatura.

# Biosintesi delle catecolamine

falsi trasmettitori  
( $\alpha$ -metildopa)

carbidopa

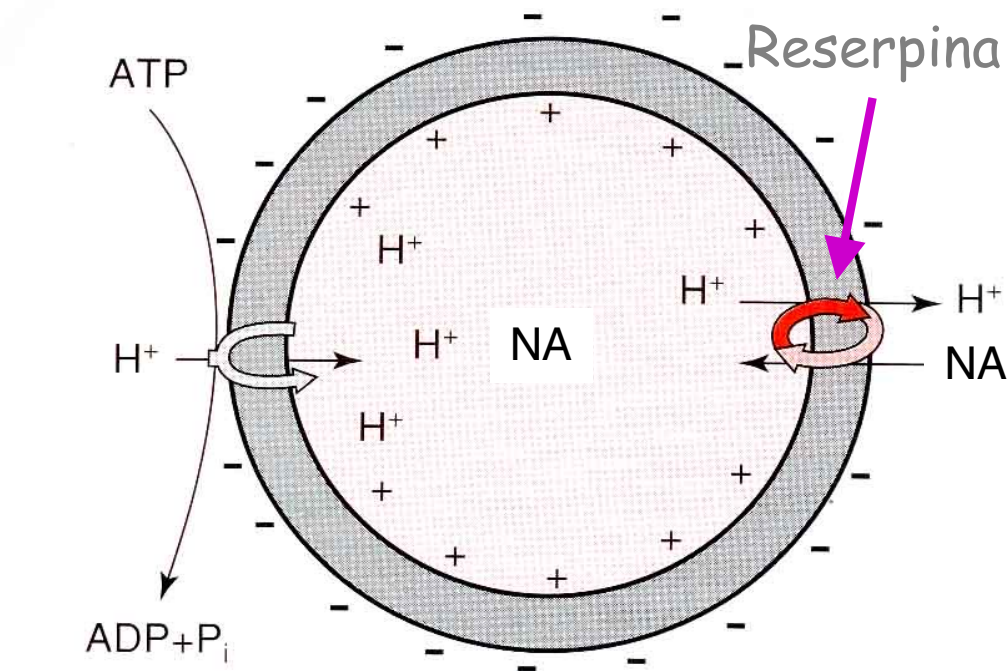


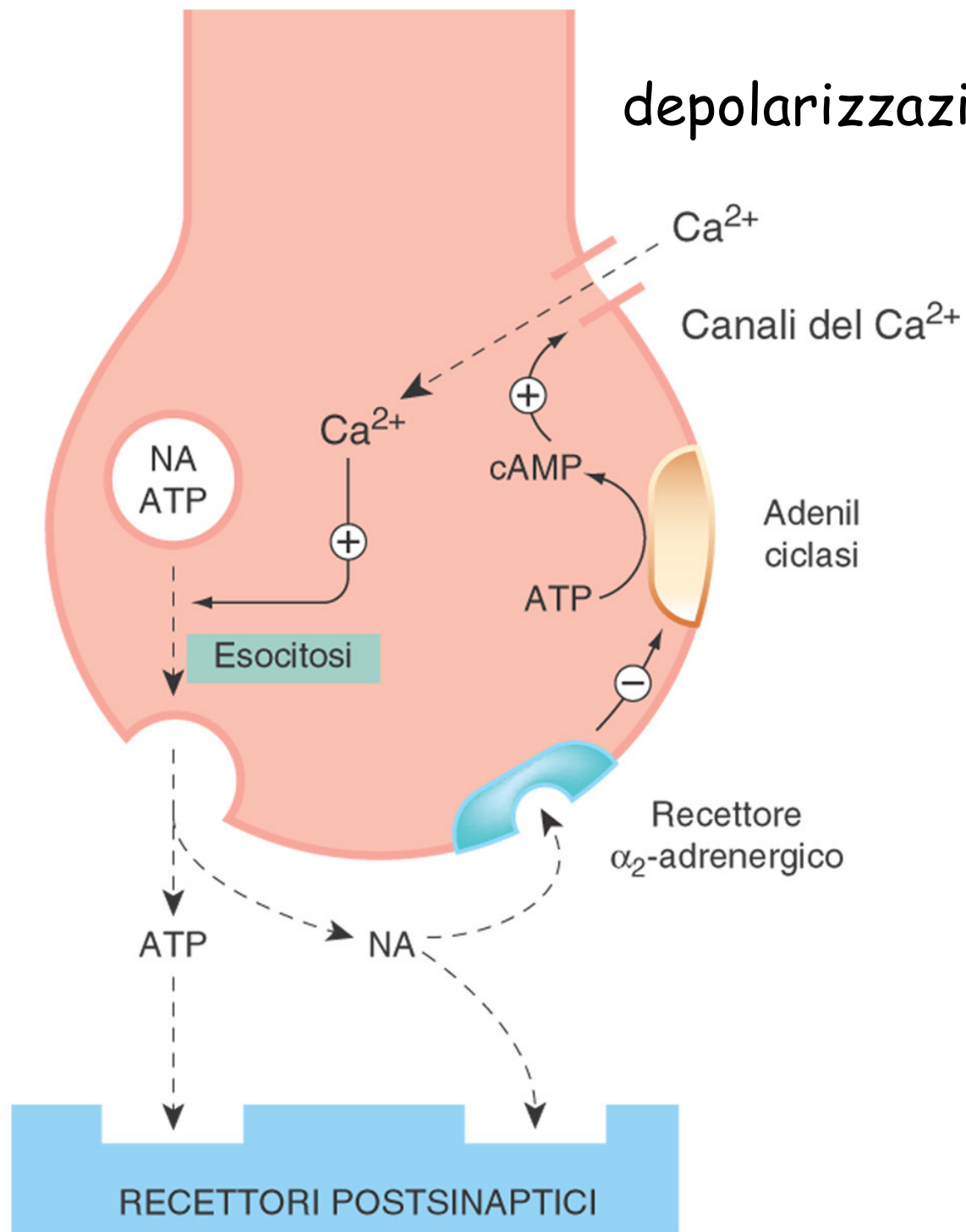


Liberazione e controllo a feedback del rilascio di noradrenalina

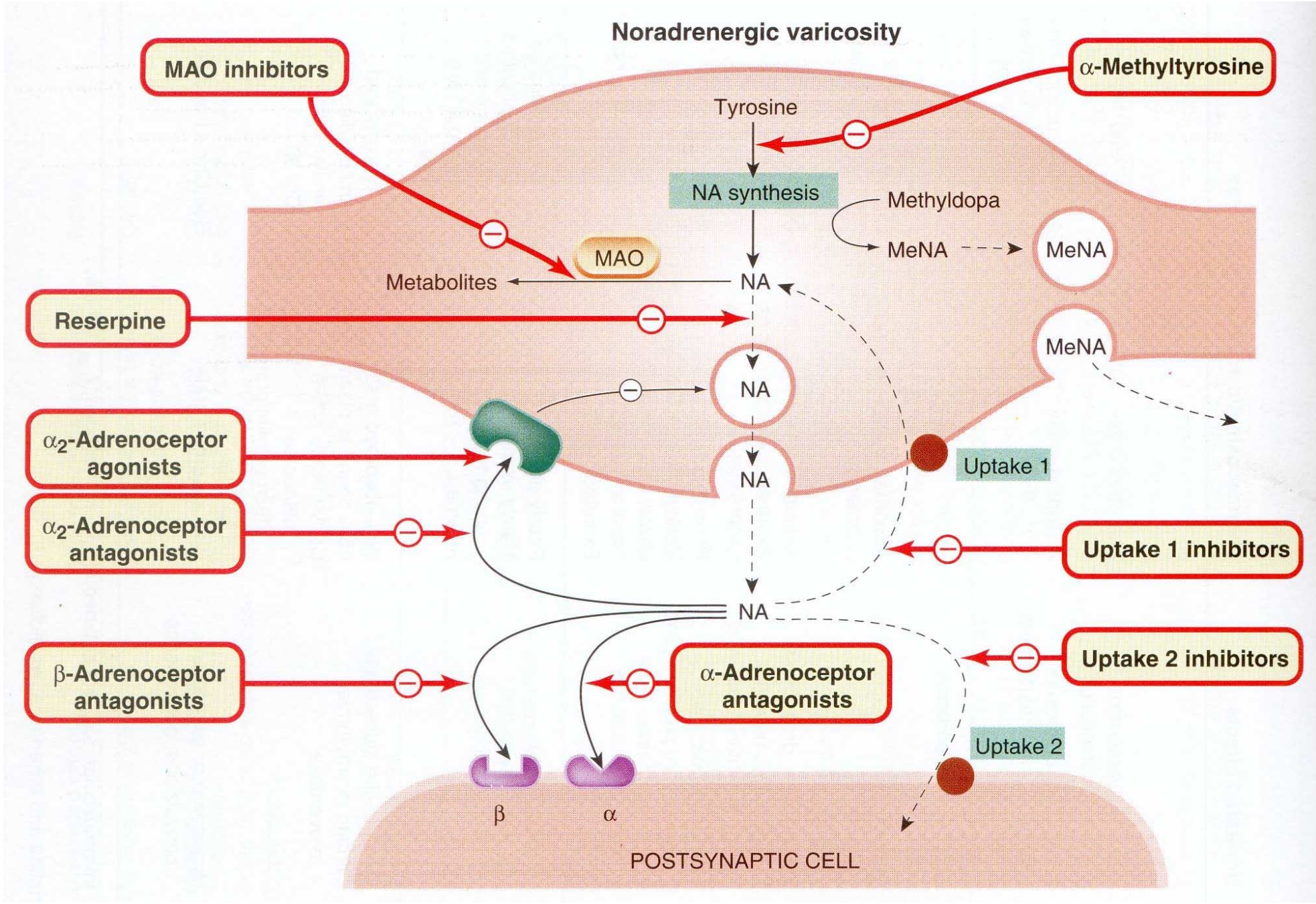
# Trasportatori vescicolari $H^+$ -dipendenti

| Trasportatore | Struttura molecolare | Localizzazione     | Substrato         | Inibitori                    |
|---------------|----------------------|--------------------|-------------------|------------------------------|
| VMAT1         | 512 aa<br>12 TM      | Cellule cromaffini | NA~DA ~5-HT<br>~A | Reserpina ><br>tetrabenazina |
| VMAT2         | 521 aa<br>12 TM      | SNC                | NA~DA ~5-HT<br>~A | Tetrabenazina<br>> reserpina |

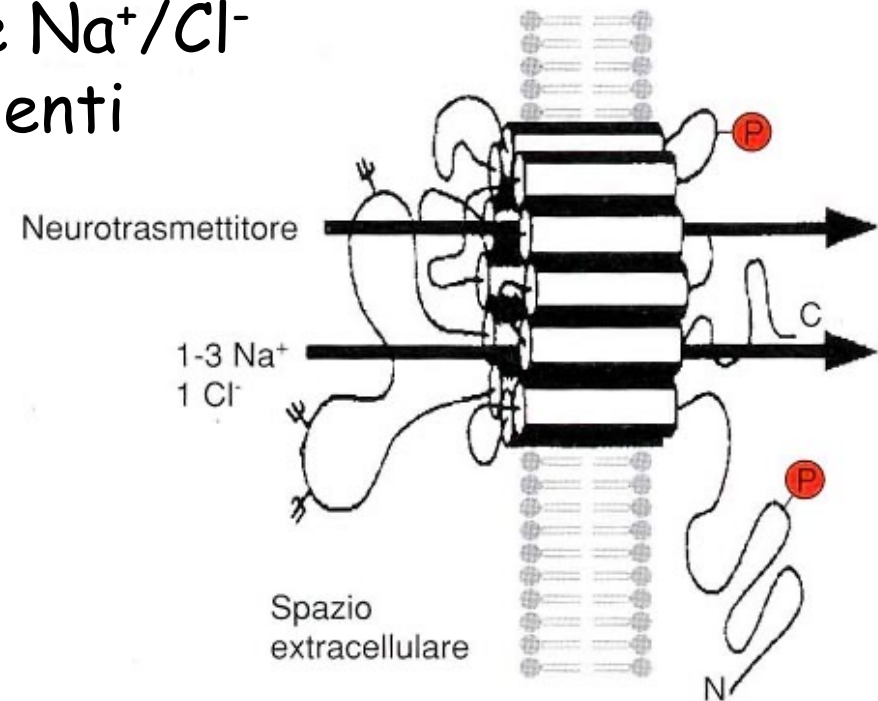
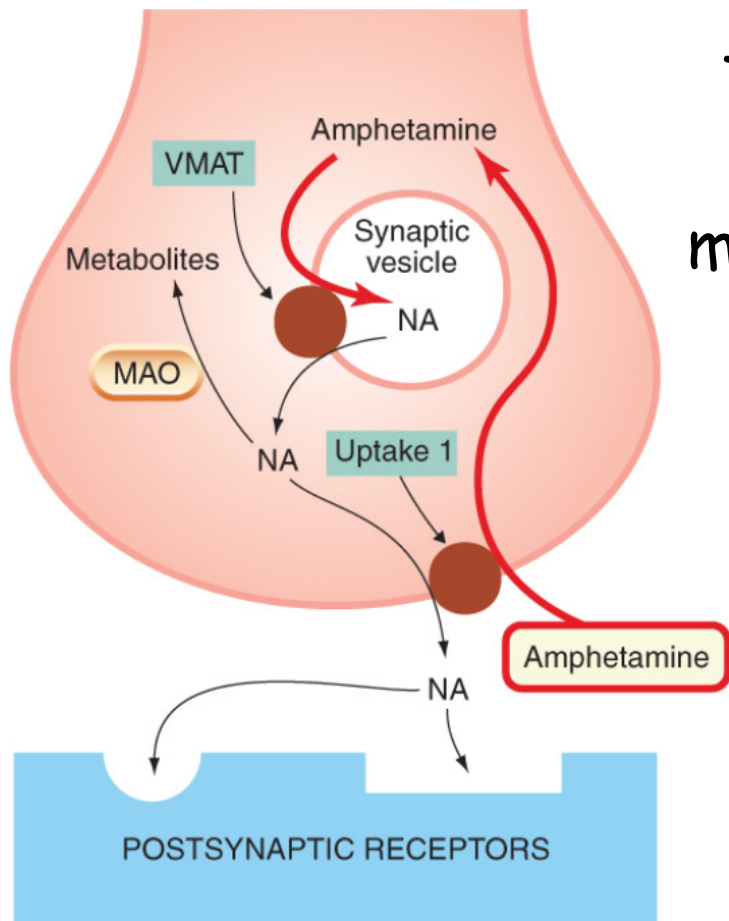




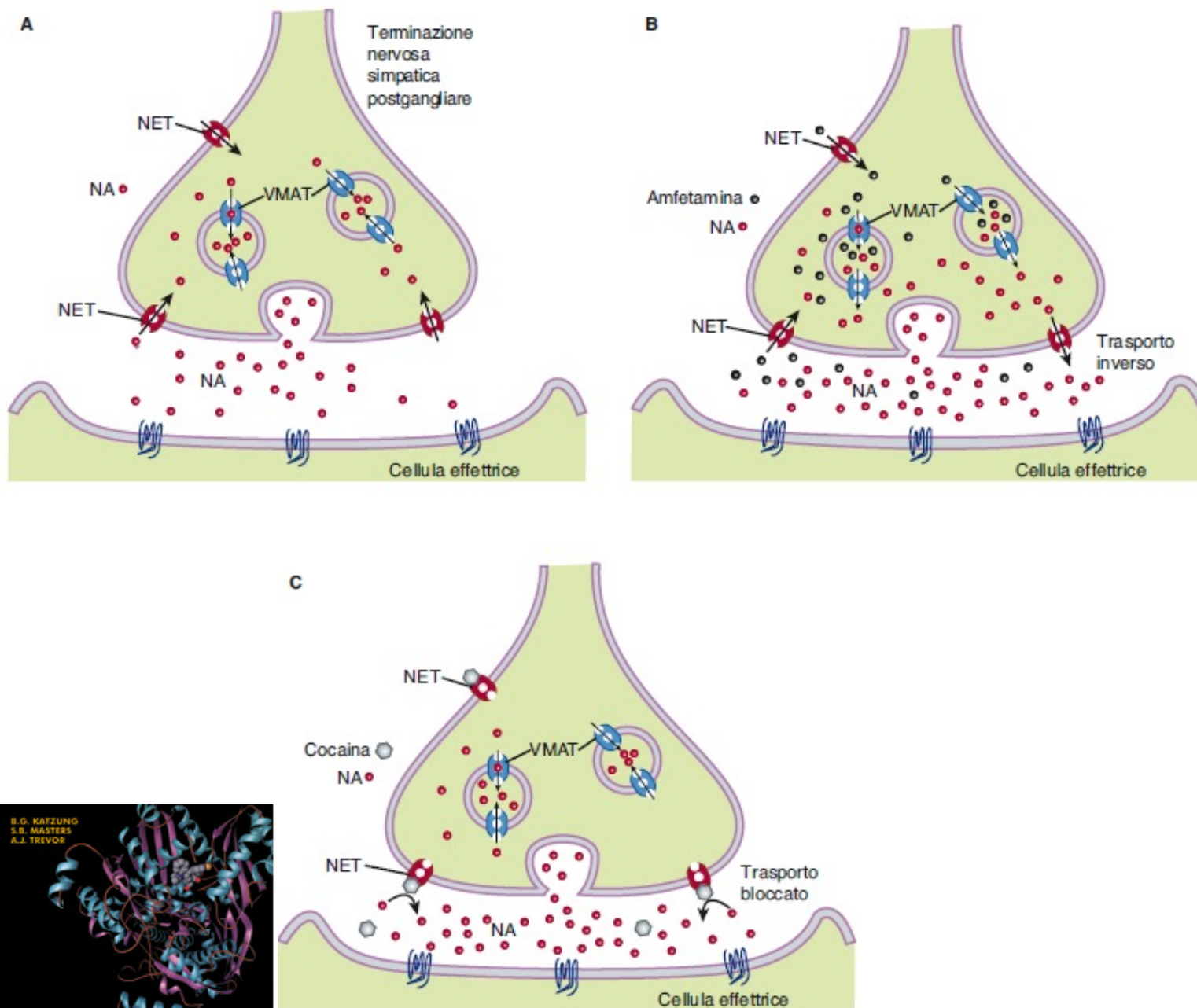
Liberazione e controllo a feedback del rilascio di noradrenalina



## Trasportatori di membrana delle monoamine $\text{Na}^+/\text{Cl}^-$ dipendenti

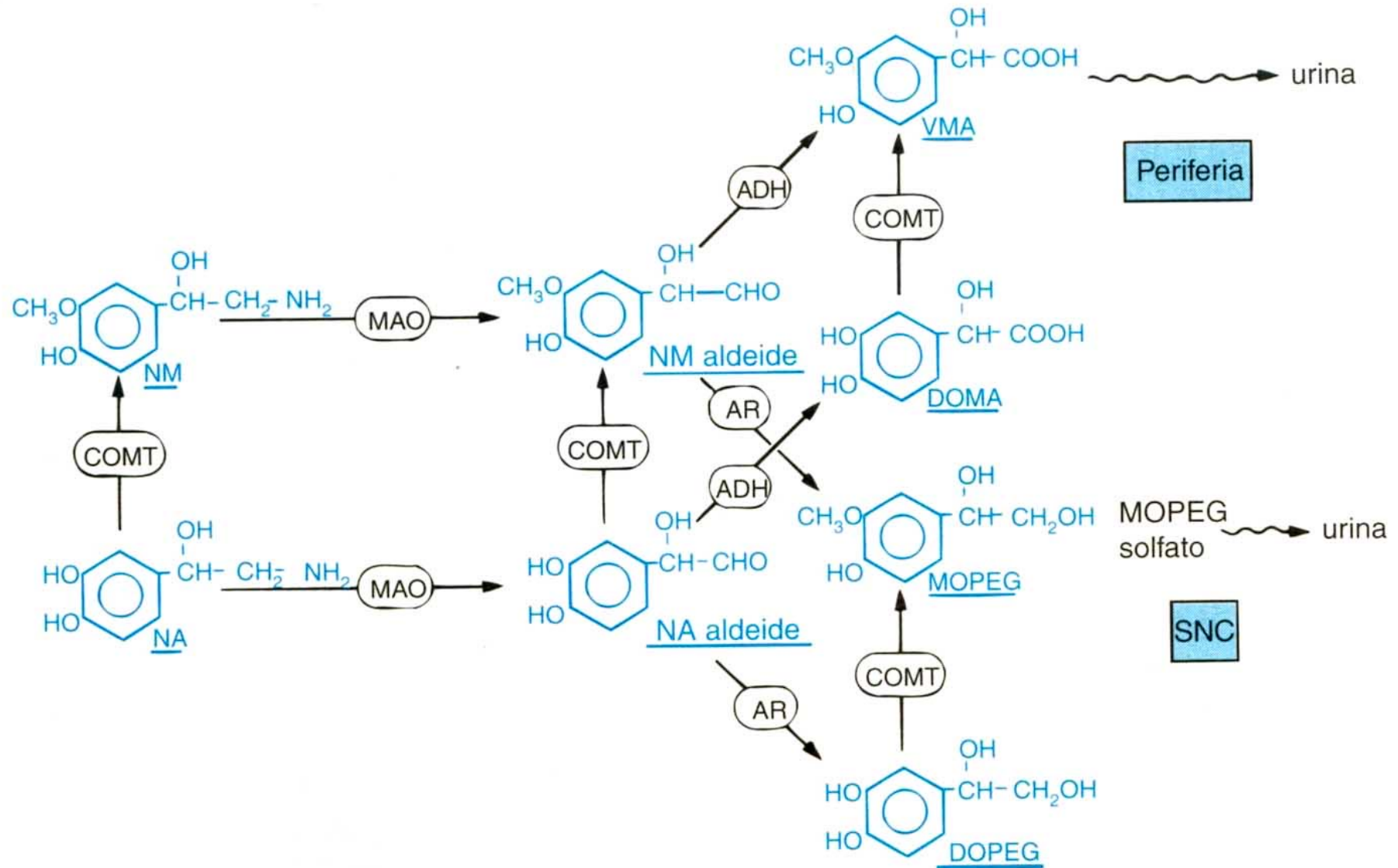


| Struttura molecolare                    | Localizzazione | Substrato                               | Inibitori                            |
|-----------------------------------------|----------------|-----------------------------------------|--------------------------------------|
| Trasportatore della noradrenalina (NET) |                |                                         |                                      |
| ~600 aa 12 TM                           | Neuronale      | Noradrenalina<br>Dopamina<br>Amfetamina | Antidepressivi triciclici<br>Cocaina |



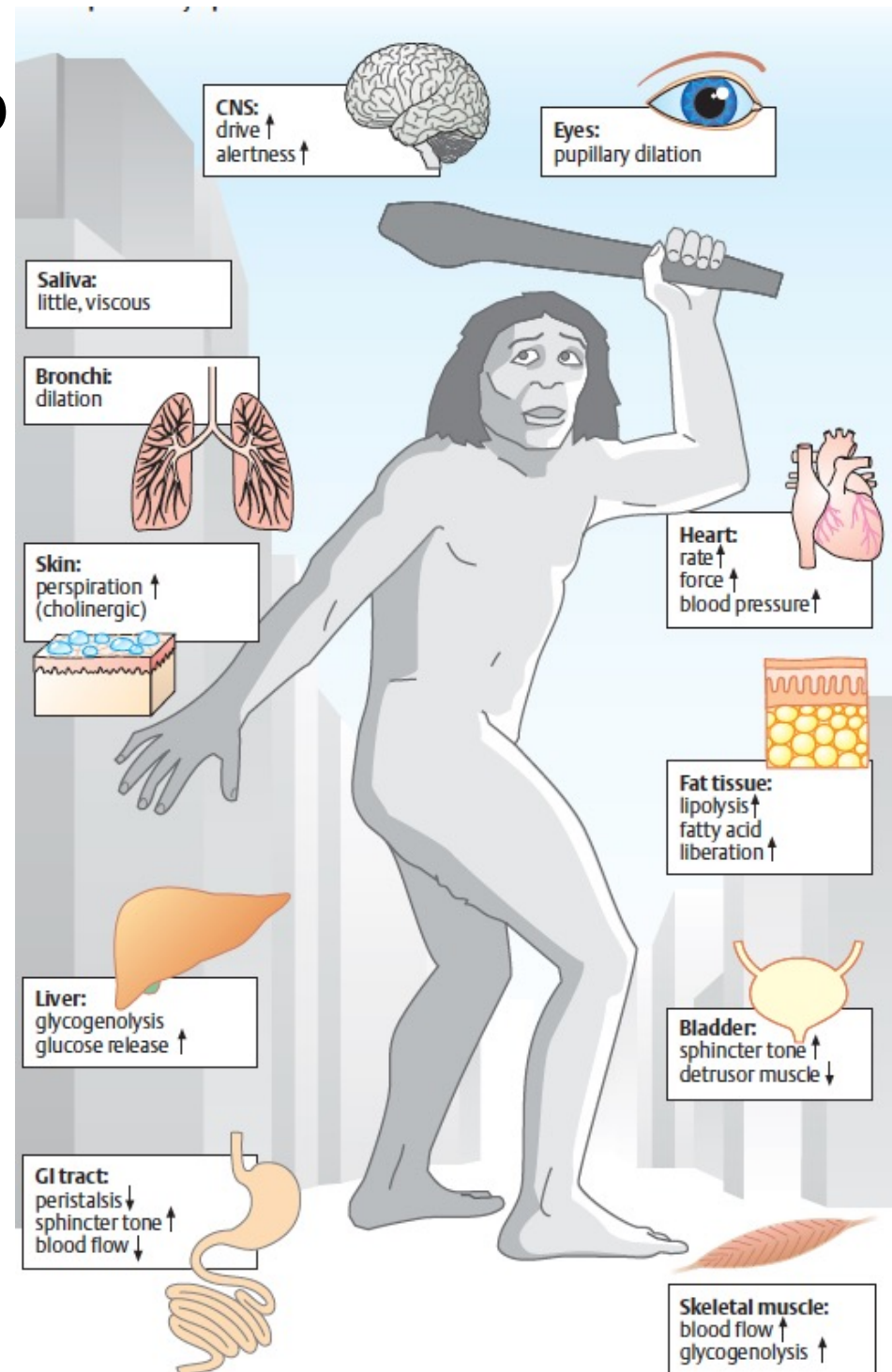
**Figura 9-3.** Modificazioni farmacologiche dei trasportatori delle monoamine. Farmaci di uso comune, quali antidepressivi, amfetamine e cocaina, agiscono con potenze differenti sui trasportatori delle monoamine (noradrenalina, dopamina e serotonina). Nel diagramma **A** è illustrato il meccanismo di ricaptazione della noradrenalina (NA) nel neurone noradrenergico attraverso il trasportatore della noradrenalina (NET). All'interno della terminazione, una parte della noradrenalina ricaptata è sequestrata nelle vescicole presinaptiche attraverso il trasportatore vescicolare delle monoamine (VMAT). I diagrammi **B** e **C** illustrano gli effetti di amfetamina e cocaina su queste vie. Si veda il testo per i dettagli.

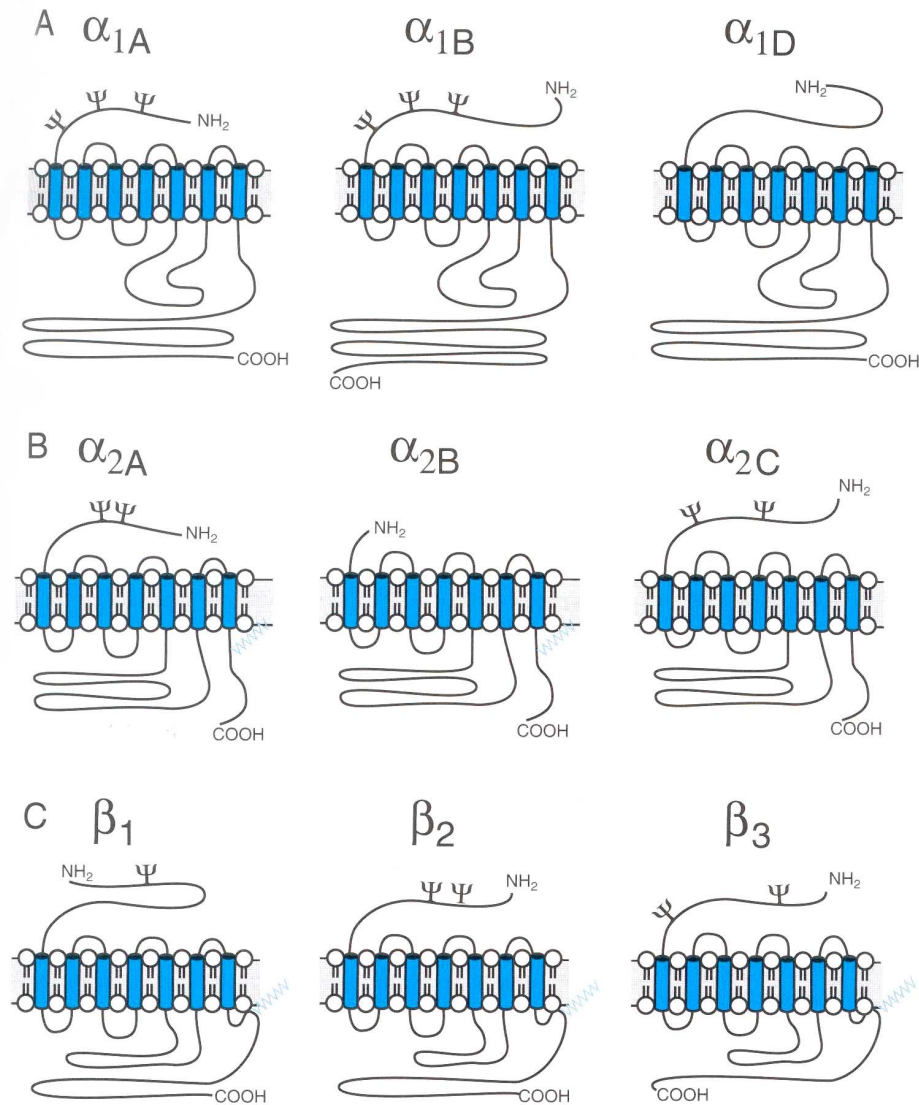
# Vie di degradazione delle catecolamine



# Azioni del sistema simpatico (reazione di lotta e fuga)

- Aumento della forza, frequenza e gittata cardiaca (recettori  $\beta_1$ )  
Vasocostrizione cutanea e splanchnica (recettori  $\alpha$ ) e vasodilatazione muscolare (recettori  $\alpha$  e  $\beta_2$ )
- Dilatazione bronchiale e riduzione delle secrezioni bronchiali
- Aumentata forza di contrazione della muscolatura scheletrica
- Glicolisi e lipolisi
- Midriasi, piloerezione, sudorazione



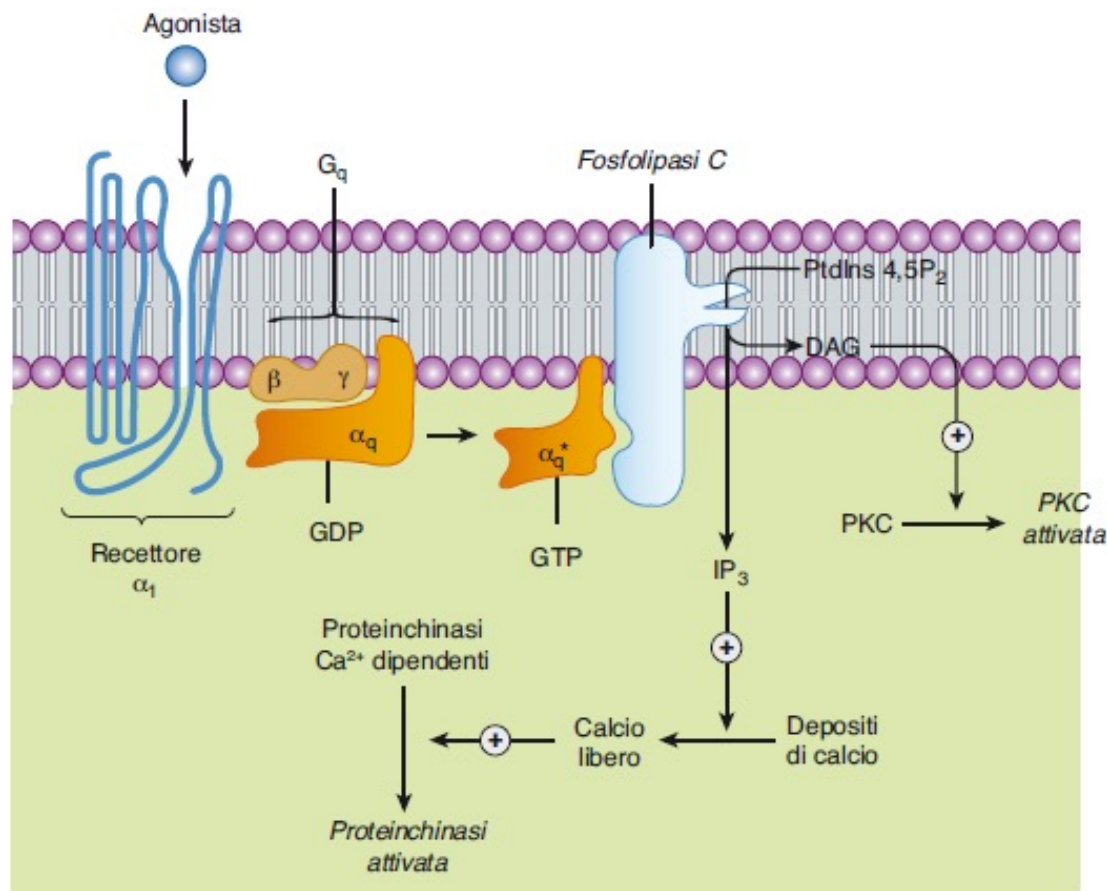


## Recettori adrenergici

$\alpha$ : noradrenalina > adrenalina >> isoproterenolo

$\beta$ : isoproterenolo > adrenalina > noradrenalina

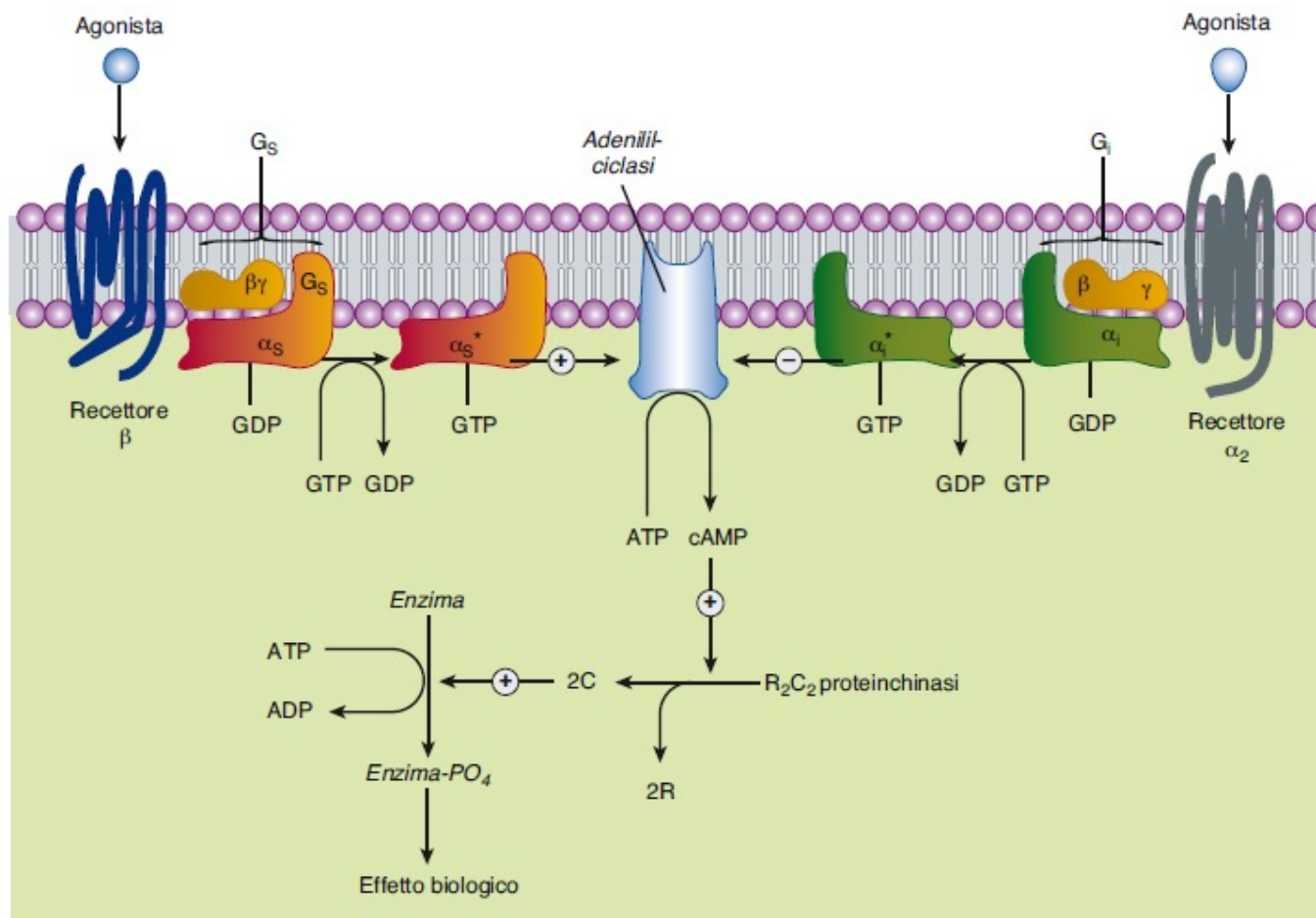
| Famiglia   | Sottotipi                                               | Meccanismi di trasduzione |
|------------|---------------------------------------------------------|---------------------------|
| $\alpha_1$ | $\alpha_{1A}$ $\alpha_{1B}$ $\alpha_{1C}$ $\alpha_{1D}$ | $\uparrow$ IP-3/DAG       |



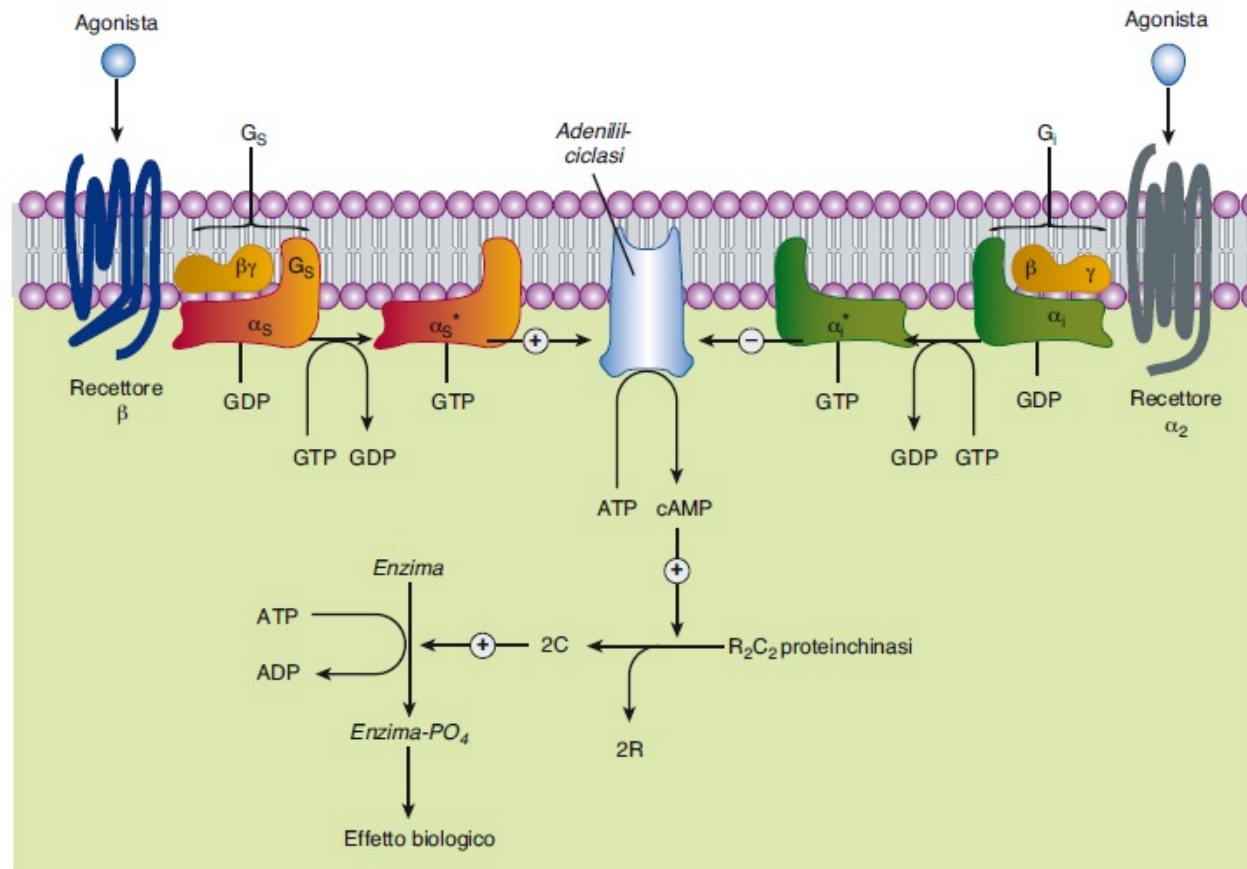
Attivano anche vie di trasduzione del segnale che sono generalmente associate ai recettori per i fattori di crescita peptidergici che attivano tirosinchinasi (MAP chinasi, PI-3-chinasi), forse importanti per la stimolazione della crescita e proliferazione cellulare

**Figura 9-1.** Attivazione delle risposte  $\alpha_1$ . La stimolazione dei recettori  $\alpha_1$  da parte delle catecolamine porta all'attivazione di una proteina accoppiante  $G_q$ . La subunità attivata  $\alpha$  di questa proteina ( $\alpha_q^*$ ) attiva l'effettore, la fosfolipasi C, che porta al rilascio di IP<sub>3</sub> (inositolo 1,4,5 trifosfato) e di DAG (diacilglicerolo), a partire dal fosfatidilinositolo 4,5, bifosfato (PtdIns 4,5P<sub>2</sub>). IP<sub>3</sub> stimola il rilascio del calcio (Ca<sup>2+</sup>) sequestrato nei depositi intracellulari, aumentando le concentrazioni intracitoplasmatiche di Ca<sup>2+</sup>. Gli ioni Ca<sup>2+</sup> possono poi attivare le proteinchinasi Ca<sup>2+</sup> dipendenti, che possono a loro volta poi fosforilare i loro substrati. Il DAG attiva la proteinchinasi C (PKC). GTP, guanosin trifosfato; GDP, guanosin difosfato. Si veda il testo per effetti addizionali dell'attivazione di recettori  $\alpha_1$ .

| Famiglia   | Sottotipi                                 | Meccanismi di trasduzione                                                                         |
|------------|-------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| $\alpha_2$ | $\alpha_{2A}$ $\alpha_{2B}$ $\alpha_{2C}$ | $\downarrow$ cAMP<br>$\uparrow$ permeabilità al $K^+$ ,<br>$\downarrow$ permeabilità al $Ca^{2+}$ |



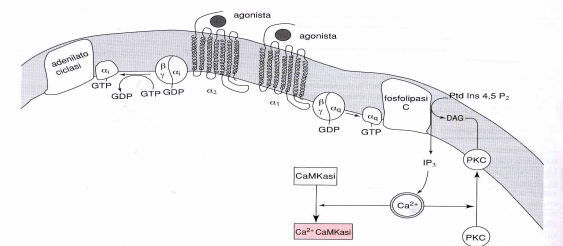
| Famiglia | Sottotipi                     | Meccanismi di trasduzione |
|----------|-------------------------------|---------------------------|
| $\beta$  | $\beta_1$ $\beta_2$ $\beta_3$ | $\uparrow$ cAMP           |



**Figura 9-2.** Attivazione ed inibizione dell'adenililciclasi da parte degli agonisti che si legano ai recettori adrenergici. Il legame ai recettori  $\beta$ -adrenergici stimola l'adenililciclasi, attraverso l'attivazione della proteina G stimolatoria,  $G_s$ , che induce la dissociazione della sua subunità alfa legata al GTP. Questa subunità attivata,  $\alpha_s$ , attiva direttamente l'adenililciclasi, aumentando la velocità di sintesi di cAMP. I ligandi per i recettori  $\alpha$ , inibiscono l'adenililciclasi provocando la dissociazione della proteina G inibitoria,  $G_i$ , in due subunità, cioè una subunità  $\alpha_i$  caricata con GTP ed un'unità  $\beta\gamma$ . Il meccanismo attraverso il quale queste subunità inibiscono l'adenililciclasi non è noto. Il cAMP si lega alla subunità regolatoria (R) della proteinchinasi cAMP-dipendente, inducendo la liberazione di subunità catalitiche attive (C) che fosforilano specifici substrati proteici e ne modificano l'attività. Queste unità catalitiche fosforilano anche la proteina di legame dell'elemento di risposta di cAMP (CREB) che modifica l'espressione genica. Si veda il testo per altre azioni di recettori adrenergici  $\alpha_2$  e  $\beta$ .

## Distribuzione e caratteristiche funzionali dei recettori $\alpha$ adrenergici

| Recettori  | Tessuto                                                     | Risposta                                      |
|------------|-------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| $\alpha_1$ | Muscolatura liscia vasale (cute, splancnico, mucosa nasale) | Contrazione                                   |
|            | Occhio                                                      | Midriasi                                      |
|            | Prostata                                                    | Contrazione                                   |
|            | Muscolatura liscia organi                                   | Contrazione (sfinteri), rilassamento (pareti) |
|            | Fegato                                                      | Glicogenolisi<br>Gluconeogenesi               |
|            | SNC                                                         | Stato di veglia                               |
| $\alpha_2$ | presinaptico                                                |                                               |

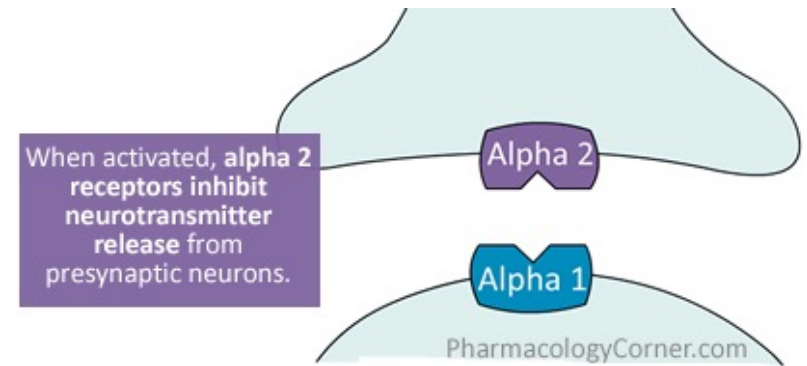


# Farmaci attivi sui recettori $\alpha$ adrenergici

| Alfa agonisti                                            | Impiego clinico                                                    |
|----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| <i><math>\alpha_1</math> agonista</i>                    |                                                                    |
| Midodrina                                                | Nel trattamento dell' ipotensione posturale                        |
| Fenilefrina (tachiflu dec + paracetamolo + ac ascorbico) | Vasocostrittore e anticongestionante, midriatico                   |
| <i><math>\alpha_2</math> agonista</i>                    |                                                                    |
| Clonidina                                                | Antiipertensivo, sedativo, nella sindrome da astinenza da oppiacei |
| Alfa antagonisti                                         |                                                                    |
| <i>Non selettivi</i>                                     |                                                                    |
| Fentolamina e fenossibenzamina                           | Diagnosi e trattamento del feocromocitoma                          |
| <i><math>\alpha_1</math> antagonista</i>                 |                                                                    |
| Prazosina                                                | Antiipertensivo                                                    |
| Terazosina                                               | Ipertrofia prostatica                                              |

# Clonidina

- Derivato imidazolinico
- L'attivazione dei recettori  $\alpha_2$  nella regione inferiore del tronco cerebrale riduce le efferenze simpatiche dal SNC
- Attività centrale e periferica di inibizione della secrezione di noradrenalina dalle terminazioni adrenergiche
- Diminuisce la concentrazione plasmatica di adrenalina e noradrenalina
- Diminuisce le resistenze periferiche
- Diminuisce la frequenza e la portata cardiaca



# Clonidina

- Comparsa d'azione rapida (30' per os)
- Effetto massimo a 2-4 ore
- Dopo somministrazione e.v. può esserci un fugace aumento della pressione (per stimolazione dei recettori  $\alpha_2$  postsinaptici della muscolatura liscia vasale)
- Durata d'azione 12 ore, T<sub>1/2</sub> 12 ore, biodisponibilità 75%, biotrasformazione 30-50%
- E' un farmaco liposolubile con grande potenza (adatto per somministrazioni transdermiche)
- Posologie: 0,1-0,2 mg/die (starter) poi aumento settimanale fino a 1,2 mg/die massimali
- Cerotto transdermico con rilascio del principio attivo per 7 giorni
- I dosaggi possono essere diminuiti mediante associazione con diuretici tiazidici e/o con calcio antagonisti (classe della nifedipina) la cui azione cardiostimolante viene ridotta dalla clonidina

# Clonidina

## Effetti collaterali

- Ipertensione ortostatica e da rebound in caso di sospensione repentina
- Bradicardia (malattia del seno o blocco AV)
- Sedazione, disturbi del sonno (anche incubi), depressione
- Xerostomia con secchezza della mucosa orale, dell'occhio e turgore delle parotidi con dolore
- Impotenza, nausea e vertigini
- Gli effetti collaterali sono ridotti con l'uso di preparati transdermici.

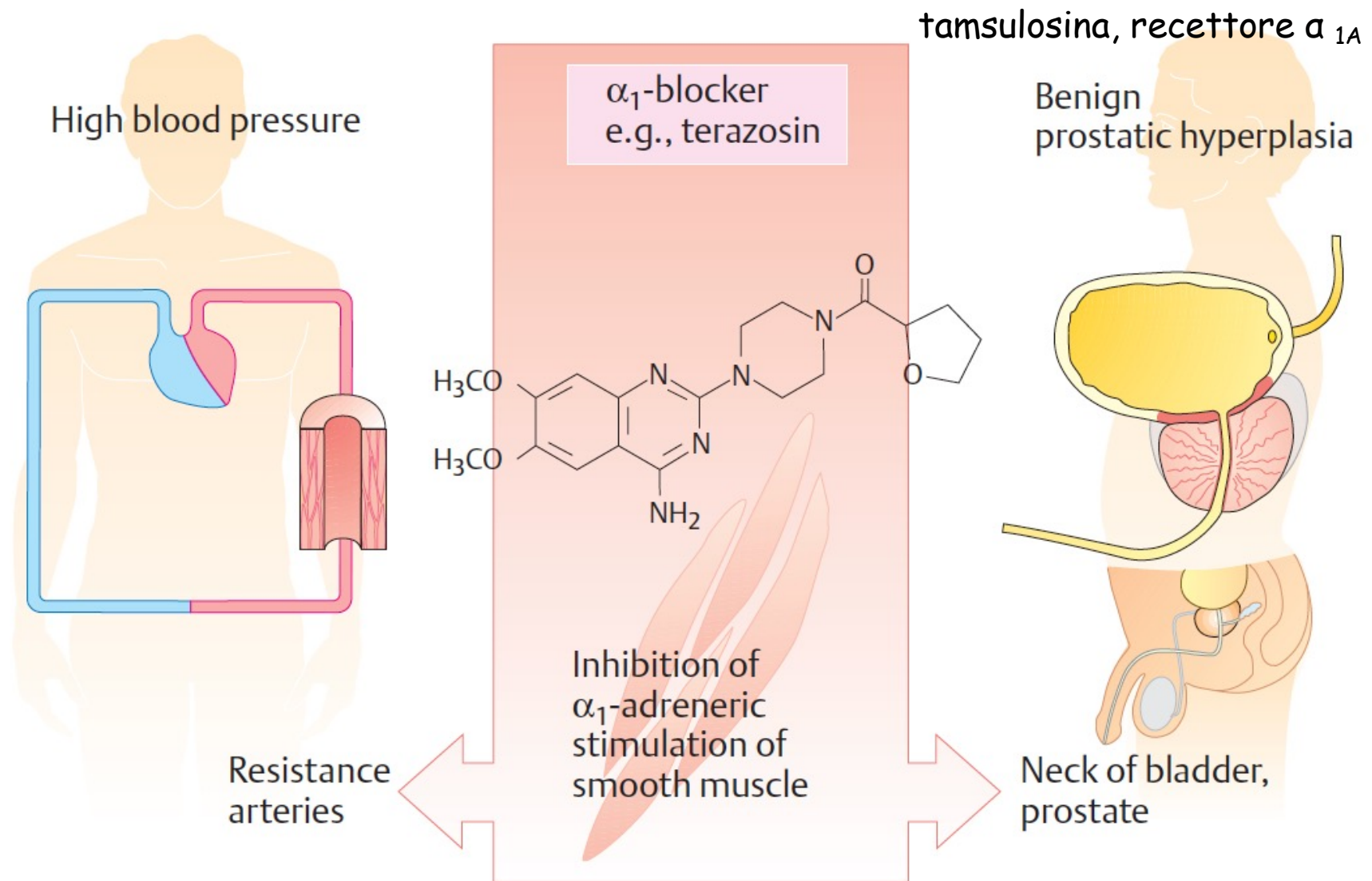
## Indicazioni

- Ipertensione arteriosa essenziale (II-III scelta)
- Crisi ipertensiva acuta
- Astinenza da oppiacei, alcool e tabacco

# Farmaci attivi sui recettori $\alpha$ adrenergici

| Alfa agonisti                                                              | Impiego clinico                                                                             |
|----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i><math>\alpha_1</math> agonista</i>                                      |                                                                                             |
| Metossamina                                                                | Ipertensivo                                                                                 |
| Fenilefrina                                                                | Vasocostrittore e anticongestionante                                                        |
| <i><math>\alpha_2</math> agonista</i>                                      |                                                                                             |
| Clonidina                                                                  | Antiipertensivo, sedativo, nella sindrome da astinenza da oppiacei                          |
| Alfa antagonisti                                                           |                                                                                             |
| <i>Non selettivi</i>                                                       |                                                                                             |
| Fentolamina (legame reversibile) e fenossibenzamina (legame irreversibile) | Diagnosi e trattamento del feocromocitoma (fenossibenzamina non più in commercio in Italia) |
| <i><math>\alpha_1</math> antagonista</i>                                   |                                                                                             |
| Prazosina                                                                  | Antiipertensivo (non in commercio in Italia)                                                |
| Terazosina, tamsulosina                                                    | Ipertrofia prostatica                                                                       |

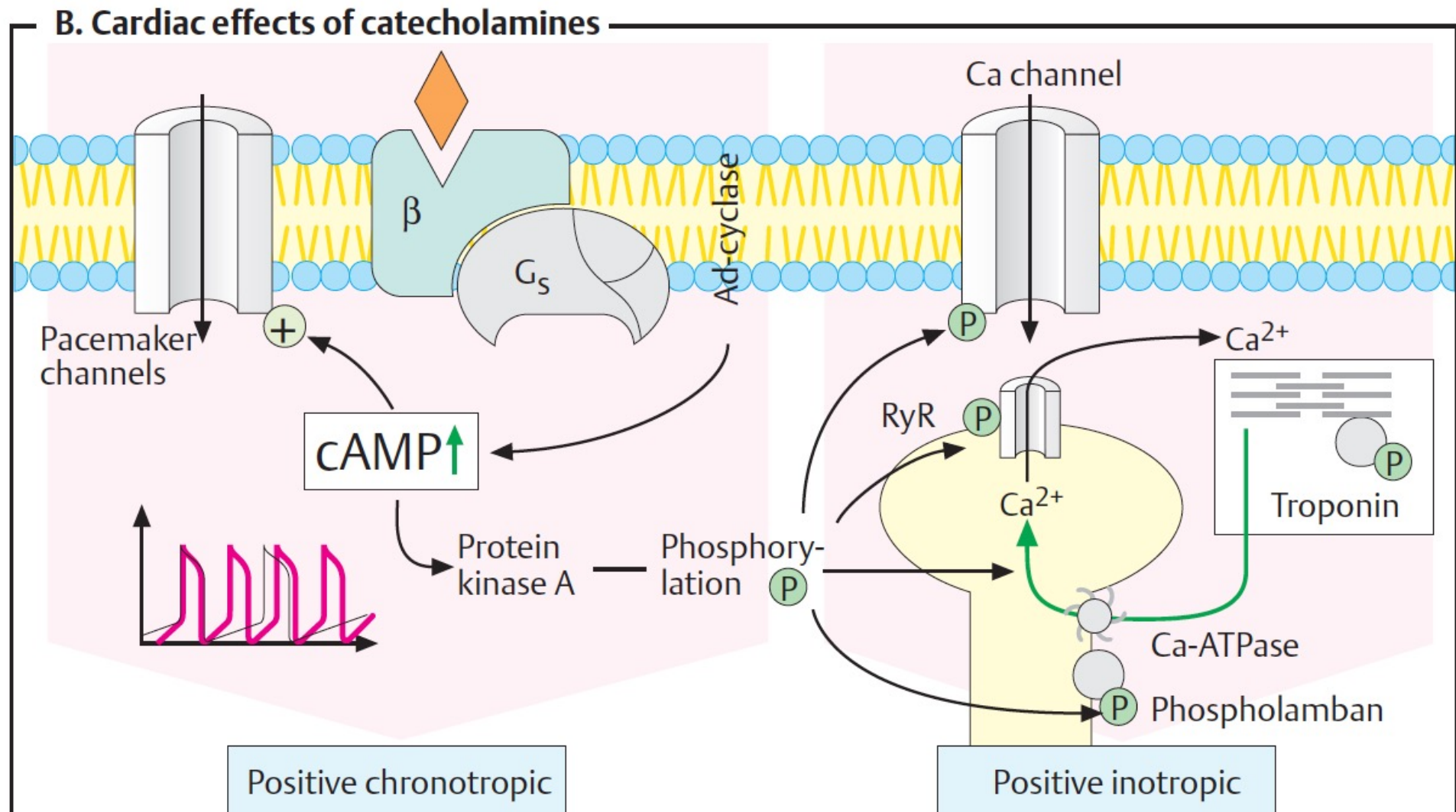
### C. Indications for $\alpha_1$ -sympatholytics



# Distribuzione e caratteristiche funzionali di recettori $\beta$ adrenergici

| Recettori | Tessuto                   | Risposta                                                              |
|-----------|---------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| $\beta_1$ | <b>Cuore</b>              | Aumento frequenza, contrattilità, velocità di conduzione, automatismo |
|           | Rene                      | Aumento secrezione renina                                             |
|           | Occhio                    | Secrezione umor acqueo                                                |
| $\beta_2$ | Muscolatura liscia vasale | Rilassamento                                                          |
|           | Muscolatura liscia organi | Rilassamento                                                          |
|           | Muscolatura scheletrica   | Aumento forza di contrazione                                          |
|           | Fegato                    | Glicogenolisi, gluconeogenesi                                         |
| $\beta_3$ | Tessuto adiposo           | Lipolisi e termogenesi                                                |

# Attivazione dell'adenilato ciclasi da parte dei recettori $\beta_1$ adrenergici cardiaci



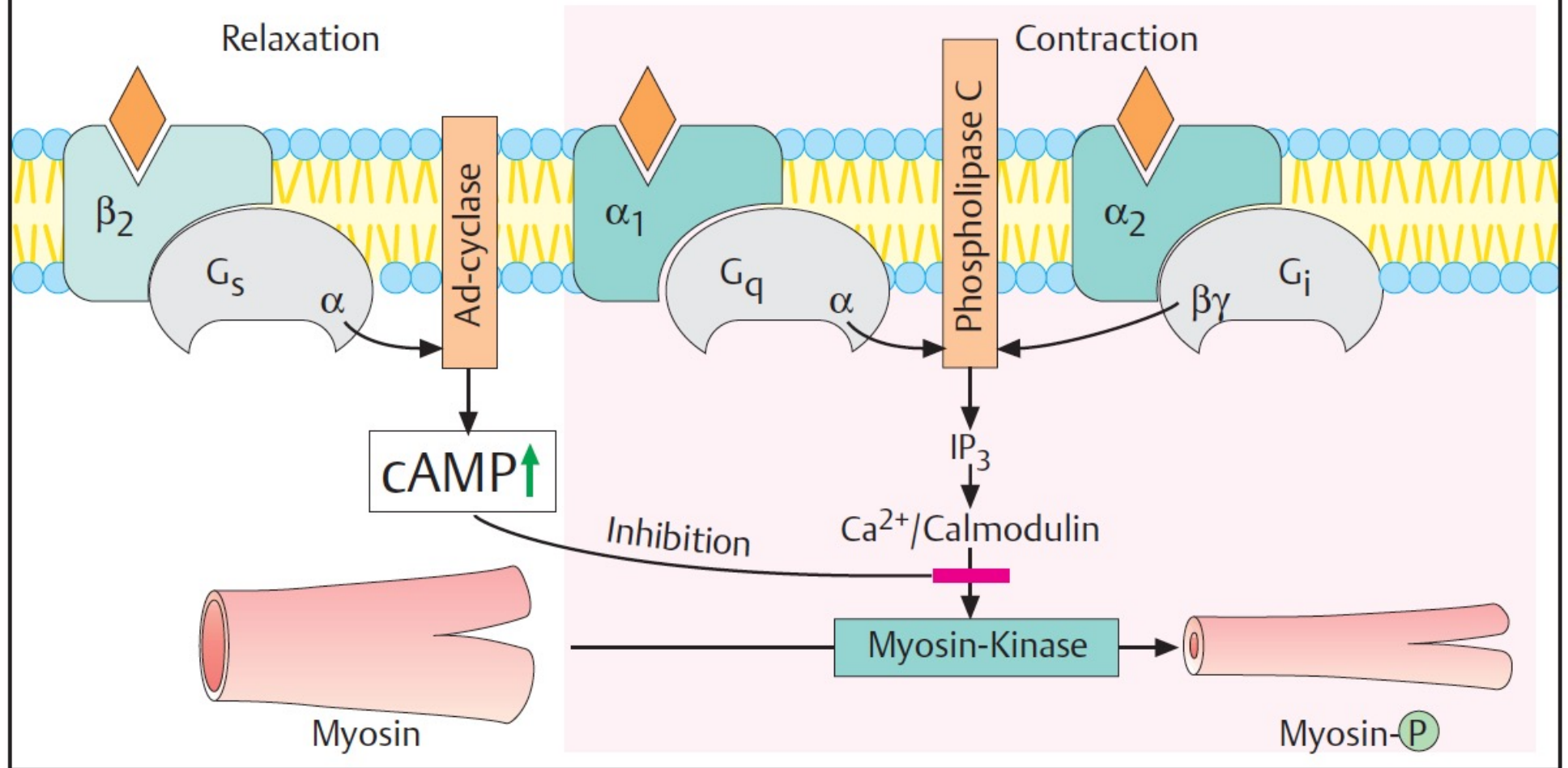
# Distribuzione e caratteristiche funzionali di recettori $\beta$ adrenergici

| Recettori | Tessuto                   | Risposta                                                              |
|-----------|---------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| $\beta_1$ | <b>Cuore</b>              | Aumento frequenza, contrattilità, velocità di conduzione, automatismo |
|           | <b>Rene</b>               | <b>Aumento secrezione renina</b>                                      |
|           | <b>Occhio</b>             | <b>Secrezione umor acqueo</b>                                         |
| $\beta_2$ | Muscolatura liscia vasale | Rilassamento                                                          |
|           | Muscolatura liscia organi | Rilassamento                                                          |
|           | Muscolatura scheletrica   | Aumento forza di contrazione                                          |
|           | Fegato                    | Glicogenolisi, gluconeogenesi                                         |
| $\beta_3$ | Tessuto adiposo           | Lipolisi e termogenesi                                                |

# Distribuzione e caratteristiche funzionali di recettori $\beta$ adrenergici

| Recettori | Tessuto                          | Risposta                                                              |
|-----------|----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| $\beta_1$ | Cuore                            | Aumento frequenza, contrattilità, velocità di conduzione, automatismo |
|           | Rene                             | Aumento secrezione renina                                             |
| $\beta_2$ | <b>Muscolatura liscia vasale</b> | <b>Rilassamento</b>                                                   |
|           | Muscolatura liscia organi        | Rilassamento                                                          |
|           | Muscolatura scheletrica          | Aumento forza di contrazione                                          |
|           | Fegato                           | Glicogenolisi, gluconeogenesi                                         |
| $\beta_3$ | Tessuto adiposo                  | Lipolisi e termogenesi                                                |

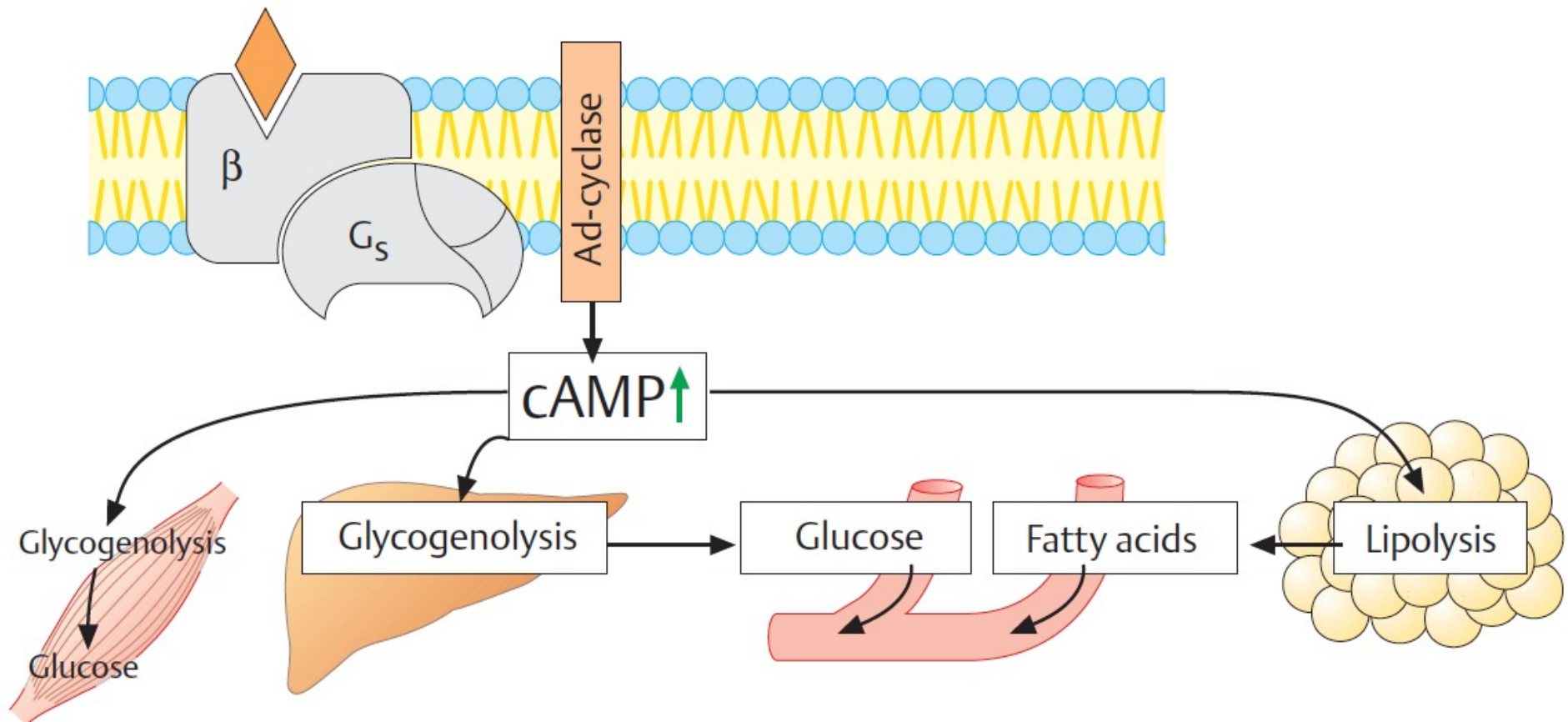
## A. Effects of catecholamines on vascular smooth muscle



# Distribuzione e caratteristiche funzionali di recettori $\beta$ adrenergici

| Recettori | Tessuto                   | Risposta                                                              |
|-----------|---------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| $\beta_1$ | Cuore                     | Aumento frequenza, contrattilità, velocità di conduzione, automatismo |
|           | Rene                      | Aumento secrezione renina                                             |
| $\beta_2$ | Muscolatura liscia vasale | Rilassamento                                                          |
|           | Muscolatura liscia organi | Rilassamento                                                          |
|           | Muscolatura scheletrica   | Aumento forza di contrazione                                          |
|           | Fegato                    | Glicogenolisi, gluconeogenesi                                         |
| $\beta_3$ | Tessuto adiposo           | Lipolisi e termogenesi                                                |

### C. Metabolic effects of catecholamines

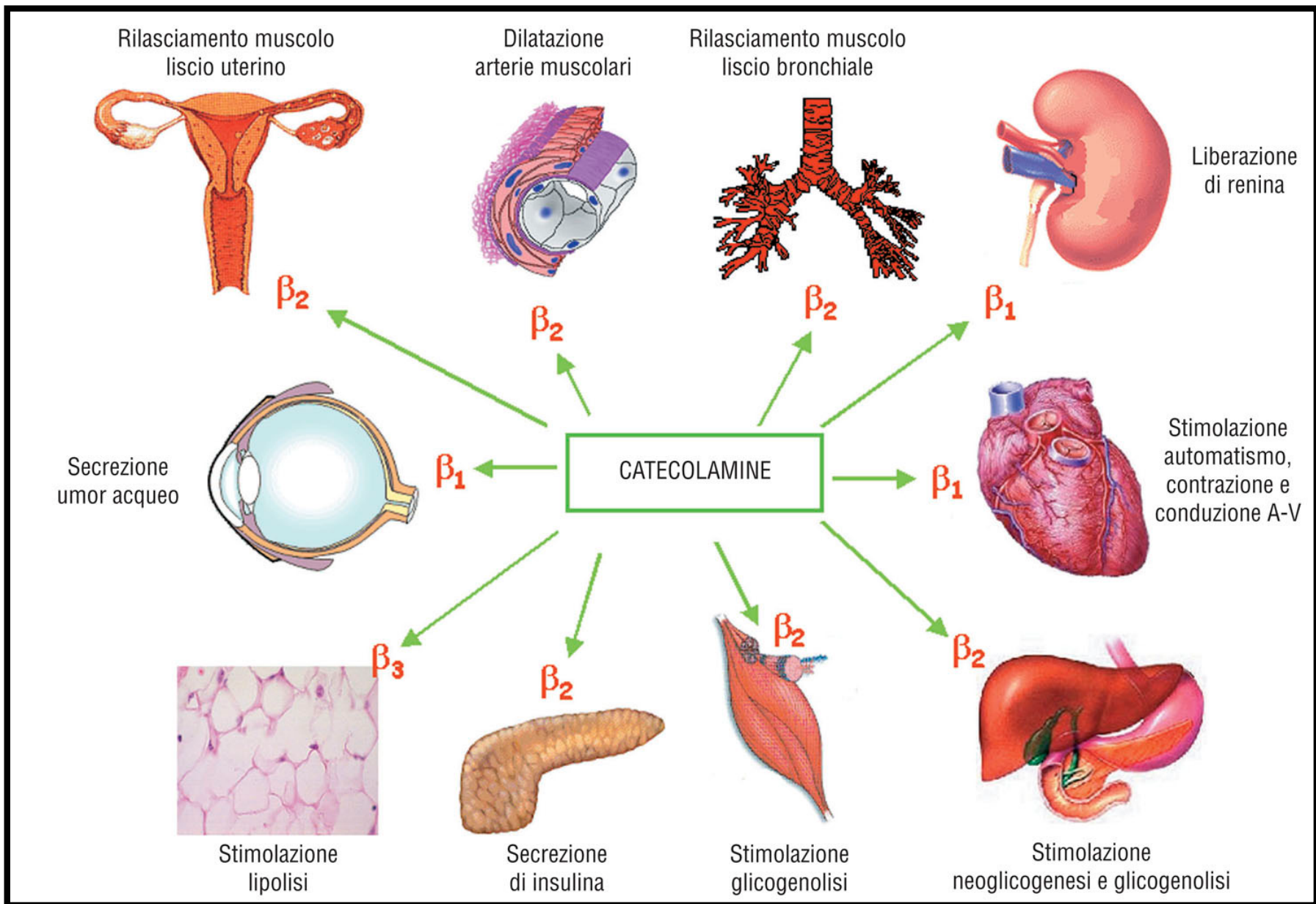


# Ordine di potenza degli agonisti $\beta$

$\beta_1$ : adrenalina = noradrenalina

$\beta_2$ : isoproterenolo > adrenalina > noradrenalina

$\beta_3$ : noradrenalina > adrenalina



# Farmaci attivi sui recettori $\beta$ adrenergici

| Beta agonisti                            | Impiego clinico                                                                                                                                           |
|------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Non selettivi</i>                     |                                                                                                                                                           |
| Isoproterenolo                           | In emergenza per stimolare la frequenza cardiaca in pazienti con bradicardia o blocco cardiaco, in previsione dell'inserimento di un pacemaker            |
| $\beta_1$ <i>selettivi</i>               |                                                                                                                                                           |
| Dobutamina                               | Trattamento a breve termine dello scompenso cardiaco in seguito ad un intervento cardiocirurgico, shock cardiogeno, test farmacologico di stress cardiaco |
| $\beta_2$ <i>selettivi</i>               |                                                                                                                                                           |
| Salbutamolo                              | Asma                                                                                                                                                      |
| <b>Beta antagonisti = Beta bloccanti</b> |                                                                                                                                                           |
| <i>Non selettivi</i>                     |                                                                                                                                                           |
| Propranololo                             | Antiipertensivo, antianginoso, antiaritmico                                                                                                               |
| $\beta_1$ <i>selettivi</i>               |                                                                                                                                                           |
| Atenololo                                | antiipertensivo                                                                                                                                           |

# Dobutamina

- Test farmacologico di stress cardiaco
- Aumenta la contrattilità miocardica e vasodilatazione sistemica e coronarica
- La tachicardia e l'aumento del lavoro cardiaco possono consentire l'individuazione ecocardiografica o scintigrafica di aree di ischemia
- Nei pazienti che non possono sottoporsi alla prova da sforzo

# Farmaci attivi sui recettori $\beta$ adrenergici

|                                   |                                                         |
|-----------------------------------|---------------------------------------------------------|
| Beta agonisti                     | Impiego clinico                                         |
| <i>Non selettivi</i>              |                                                         |
| Isoproterenolo                    | Arresto cardiaco                                        |
| $\beta_1$ <i>selettivi</i>        |                                                         |
| Dobutamina                        | Shock cardiogeno, test farmacologico di stress cardiaco |
| $\beta_2$ <i>selettivi</i>        |                                                         |
| Salbutamolo                       | Asma e BPCO                                             |
| Beta antagonisti = Beta bloccanti |                                                         |
| <i>Non selettivi</i>              |                                                         |
| Propranololo                      | Antiipertensivo, antianginoso, antiaritmico             |
| $\beta_1$ <i>selettivi</i>        |                                                         |
| Atenololo                         | antiipertensivo                                         |

# $\beta_2$ agonisti

Salbutamolo (Albuterolo, Ventolin...), Metaproterenolo (terbutalina): può essere somministrato per via sistemica ed inalatoria. L'azione compare, quando somministrato per inalazione, entro 15 minuti e l'effetto dura 3 - 4 ore. Farmaci simili sono la terbutalina (Bricanyl) e il fenoterolo (Dosberotec).

Formoterolo (Oxis, Foradil): a lunga durata d'azione. Produce rilassamento della muscolatura liscia bronchiale in pochi minuti e la sua azione può durare anche 12 ore. Possibile effetto di broncospasmo paradossale.

Salmeterolo (Ariel, Serevent): a lunga durata d'azione (circa 12 ore). Tuttavia l'effetto non compare velocemente e pertanto da solo non è utile per gli episodi acuti. Possibile effetto di broncospasmo paradossale.

# $\beta_2$ agonisti

Ritodrina (Miolene): farmaco tocolitico.

- I beta-agonisti a breve durata d'azione ad alti dosi sono associati ad un rischio di gravi eventi avversi cardiovascolari sia per la madre che per il feto, soprattutto se utilizzati per un periodo di tempo prolungato.
- Considerato il profilo di eventi avversi cardiovascolari identificati e gli scarsi dati che supportano i benefici delle forme orali e suppositorie come tocolitici a breve durata d'azione, queste formulazioni non devono più essere utilizzate per alcuna indicazione ostetrica.
- I beta-agonisti a breve durata d'azione parenterali sono efficaci nel breve termine e possono ancora essere utilizzati in tutte le indicazioni ostetriche autorizzate (inibizione del parto prematuro, versione cefalica esterna, uso di emergenza in condizioni specifiche). Tuttavia, il loro uso dovrebbe essere limitato alle donne tra le settimane 22 e 37 della gravidanza e le donne che ricevono questi medicinali devono essere tenute sotto controllo specialistico per la durata del trattamento, che è limitata a un massimo di 48 ore.
- I beta-agonisti a breve durata d'azione parenterali non devono essere utilizzati nelle donne con una storia di malattia cardiaca, o significativi fattori di rischio per le malattie cardiache, o quando il prolungamento della gravidanza è pericoloso per la madre o per il feto.



pharmacologyCorner.com

## $\beta_2$ agonisti: effetti avversi

- Tremore a carico dei muscoli scheletrici
- Tachicardia, tachiaritmie, ischemia miocardica specie in pazienti con patologia coronarica
- Vasodilatazione periferica
- Ipokaliemia per captazione muscolare dello ione
- In alcuni pazienti con diabete possono peggiorare l'iperglicemia

# Beta bloccanti

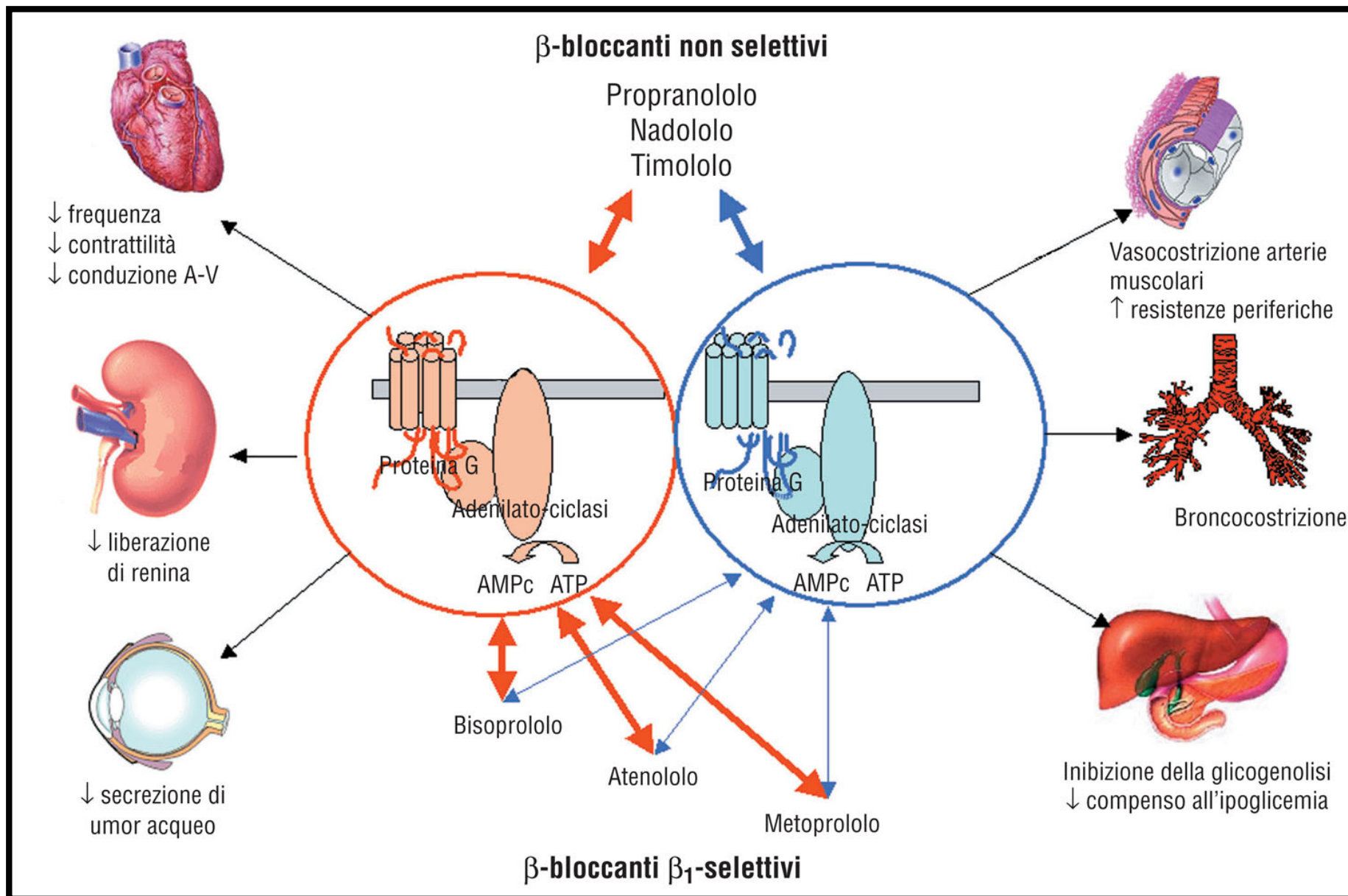
- Antagonizzano l'effetto delle catecolamine sui recettori adrenergici
- La maggior parte sono antagonisti competitivi puri
- Alcuni sono antagonisti parziali (inibiscono l'attivazione dei recettori  $\beta$  quando vi sono elevate concentrazioni di catecolamine, ma attivano moderatamente i recettori quando l'agonista endogeno è assente)
- Alcuni hanno affinità maggiore per i recettori  $\beta_1$  (ma nessuno ha selettività assoluta)

# $\beta$ -bloccanti

- Riducono forza di contrazione, gittata e frequenza cardiaca (recettori  $\beta_1$  cardiaci) e quindi riducono la richiesta di ossigeno del cuore: effetto antianginoso e antiaritmico (aritmie sopraventricolari, infarto miocardico acuto)
- Riducono la produzione di renina da parte dell'apparato juxtaglomerulare renale: effetto antiipertensivo (utili nel trattamento di tutte le principali forme di ipertensione essenziale, non causano ipotensione nel soggetto sano) (recettori  $\beta_1$  renali)

# $\beta$ -bloccanti

- I non selettivi provocano broncocostrizione (recettori  $\beta_2$  bronchiali), vasocostrizione (recettori  $\beta_2$  vasali), potenziano l'ipoglicemia da insulina nel diabetico (recettori  $\beta_2$  epatici)
- Riducono la pressione endoculare nell'occhio glaucomatoso per ridotta produzione di umor acqueo
- Alcuni hanno azione anestetica locale, da blocco dei canali del sodio (ma a concentrazioni molto elevate)



Pharmacological/Pharmacokinetic Properties of  $\beta$  Adrenergic Receptor Blocking Agents

| DRUG                                                                                      | MEMBRANE STABILIZING ACTIVITY | INTRINSIC AGONIST ACTIVITY | LIPID SOLUBILITY | EXTENT OF ABSORPTION (%) | ORAL AVAILABILITY (%) | PLASMA $t_{1/2}$ (hours) | PROTEIN BINDING (%) |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|----------------------------|------------------|--------------------------|-----------------------|--------------------------|---------------------|
| <b>Classical nonselective <math>\beta</math> blockers: First generation</b>               |                               |                            |                  |                          |                       |                          |                     |
| Nadolol                                                                                   | 0                             | 0                          | Low              | 30                       | 30–50                 | 20–24                    | 30                  |
| Penbutolol                                                                                | 0                             | +                          | High             | ~100                     | ~100                  | ~5                       | 80–98               |
| Pindolol                                                                                  | +                             | +++                        | Low              | >95                      | ~100                  | 3–4                      | 40                  |
| Propranolol                                                                               | ++                            | 0                          | High             | <90                      | 30                    | 3–5                      | 90                  |
| Timolol                                                                                   | 0                             | 0                          | Low to moderate  | 90                       | 75                    | 4                        | <10                 |
| <b><math>\beta_1</math> Selective blockers: Second generation</b>                         |                               |                            |                  |                          |                       |                          |                     |
| Acebutolol                                                                                | +                             | +                          | Low              | 90                       | 20–60                 | 3–4                      | 26                  |
| Atenolol                                                                                  | 0                             | 0                          | Low              | 90                       | 50–60                 | 6–7                      | 6–16                |
| Bisoprolol                                                                                | 0                             | 0                          | Low              | $\leq$ 90                | 80                    | 9–12                     | ~30                 |
| Esmolol                                                                                   | 0                             | 0                          | Low              | NA                       | NA                    | 0.15                     | 55                  |
| Metoprolol                                                                                | + <sup>a</sup>                | 0                          | Moderate         | ~100                     | 40–50                 | 3–7                      | 12                  |
| <b>Nonselective <math>\beta</math> blockers with additional actions: Third generation</b> |                               |                            |                  |                          |                       |                          |                     |
| Carteolol                                                                                 | 0                             | ++                         | Low              | 85                       | 85                    | 6                        | 23–30               |
| Carvedilol                                                                                | ++                            | 0                          | Moderate         | >90                      | ~30                   | 7–10                     | 98                  |
| Labetalol                                                                                 | +                             | +                          | Low              | >90                      | ~33                   | 3–4                      | ~50                 |
| <b><math>\beta_1</math> selective blockers with additional actions: Third generation</b>  |                               |                            |                  |                          |                       |                          |                     |
| Betaxolol                                                                                 | +                             | 0                          | Moderate         | >90                      | ~80                   | 15                       | 50                  |
| Celiprolol                                                                                | 0                             | +                          | Low              | ~74                      | 30–70                 | 5                        | 4–5                 |
| Nebivolol                                                                                 | 0                             | 0                          | Low              | NA                       | NA                    | 11–30                    | 98                  |

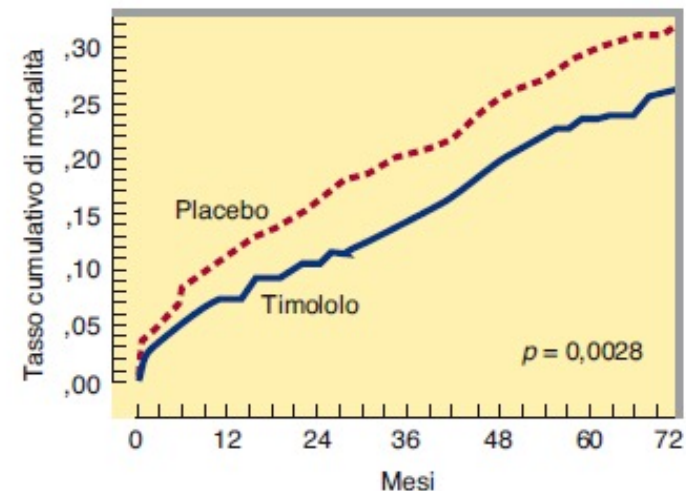
<sup>a</sup>

Detectable only at doses much greater than required for  $\beta$  blockade.

# Betabloccanti

Indicazioni:

- ipertensione arteriosa (spesso associati ad un diuretico o vasodilatatore) non riducono la pressione nei soggetti normotesi
- angina pectoris
- extrasistoli e tachicardie sopraventricolari, tachicardia sinusale nell'ipertiroidismo, sindrome cardiaca ipercinetica
- nei pazienti post-infartuati i betabloccanti senza ISA (timololo, propranololo, metoprololo) possono prolungare la sopravvivenza



**Figura. 10-8.** Effetti della terapia con un beta bloccante sul tasso cumulativo di mortalità dovuta a tutte le cause, in 6 anni, di 1884 pazienti sopravvissuti ad infarto miocardico. I pazienti sono stati casualmente assegnati al trattamento con placebo (linea tratteggiata) o con il timololo (linea intera). (Riprodotta, previo consenso, da Pederson TR: *Six-year follow-up of the Norwegian multi-center study on timolol after acute myocardial infarction*. N Engl J Med 1985; 313:1055).

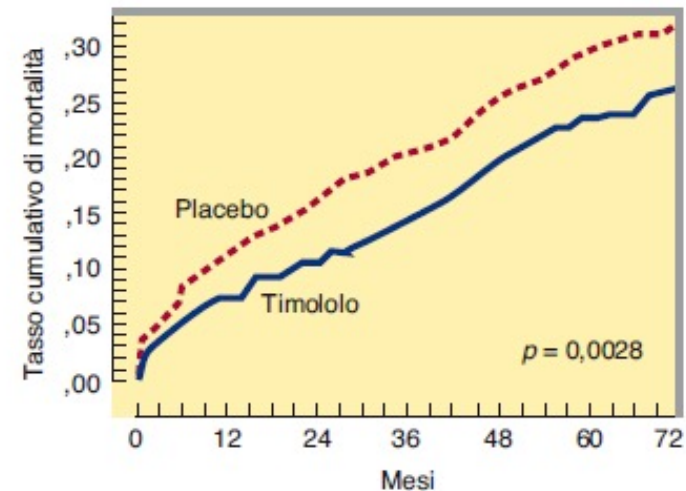
# Principali caratteristiche dell'attività antipertensiva dei beta bloccanti

- Media intensità d'azione
- Inizio lento e graduale (con fase di latenza)
- Durata d'azione protratta
- Ottima attitudine all'associazione (con diuretici e vasodilatatori)
- Azioni associate: antianginosa, antiaritmica, cardioprotettiva (dopo infarto miocardico)
- Assenza di effetti di ortostatismo
- Scarsi effetti sulla funzione sessuale
- Da utilizzare nei soggetti con ipertensione da iperattivazione adrenergica (dopo ictus), ipertensione labile o in associazione ad altri farmaci nell'ipertensione resistente

# Betabloccanti

Indicazioni:

- ipertensione arteriosa (spesso associati ad un diuretico o vasodilatatore)
- angina pectoris
- extrasistoli e tachicardie sopraventricolari, tachicardia sinusale nell'ipertiroidismo, sindrome cardiaca ipercinetica
- nei pazienti post-infartuati i betabloccanti senza ISA (timololo, propranololo, metoprololo) possono prolungare la sopravvivenza

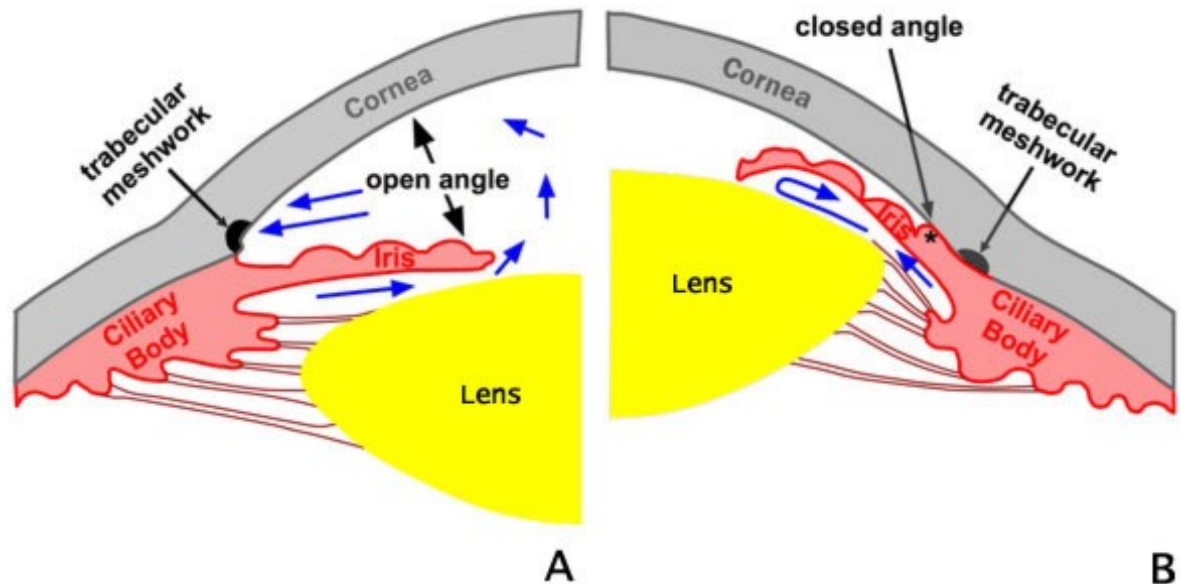


**Figura. 10-8.** Effetti della terapia con un beta bloccante sul tasso cumulativo di mortalità dovuta a tutte le cause, in 6 anni, di 1884 pazienti sopravvissuti ad infarto miocardico. I pazienti sono stati casualmente assegnati al trattamento con placebo (linea tratteggiata) o con il timololo (linea intera). (Riprodotta, previo consenso, da Pederson TR: *Six-year follow-up of the Norwegian multi-center study on timolol after acute myocardial infarction*. N Engl J Med 1985; 313:1055).

# Betabloccanti

## Indicazioni:

- scompenso cardiaco (metoprololo, bisoprololo, carvedilolo, uso attento in pazienti selezionati con aumenti graduali delle dosi aumenta la sopravvivenza; rimodellamento miocardico e riduzione del rischio di morte improvvisa)
- Glaucoma ad angolo aperto, cronico, timololo per via topica riduce la produzione di umor acqueo ed è meglio tollerato rispetto alla pilocarpina



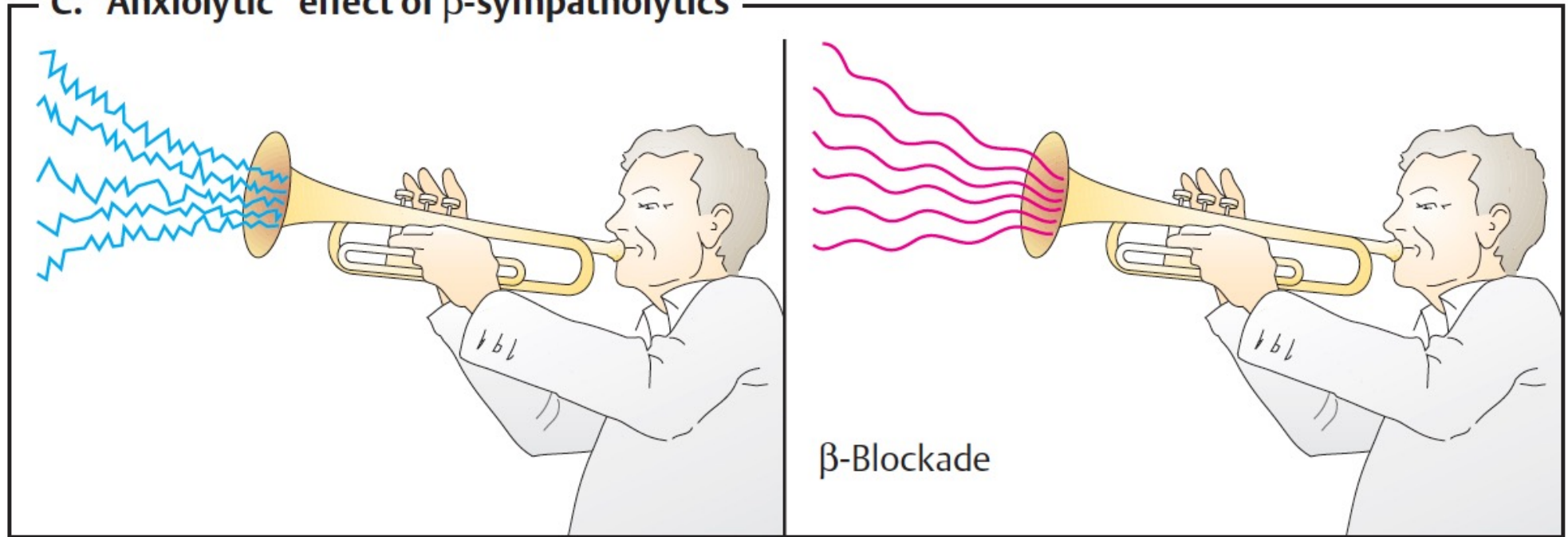
# Betabloccanti

Indicazioni:

- Ipertiroidismo
- Attacchi di emicrania
- Varici esofagee (diminuiscono la pressione nella vena porta in pazienti cirrotici)
- Emangiomi infantili

# Manifestazioni somatiche dell'ansia

## C. “Anxiolytic” effect of $\beta$ -sympatholytics



# Principali effetti indesiderati dei beta bloccanti

- Bradicardia
- Broncocostrizione
- Effetti sul SNC: lieve sedazione, sogni, allucinazioni, turbe visive, depressione, insonnia
- Vasocostrizione periferica (aggravamento ischemia arti)
- Ipoglicemia
- Scompenso cardiaco congestizio
- Interazioni con il verapamil: grave ipotensione, bradicardia, insufficienza cardiaca, anomalie nella conduzione cardiaca
- Effetti sull'apparato gastroenterico: nausea, diarrea, stipsi

- Controindicazioni:
  - insufficienza cardiaca scompensata, grave ipotensione, grave bradicardia, malattia del nodo del seno, blocco AV > I grado, asma bronchiale, claudicatio intermittens in caso di arteriopatia obliterante.

| <i>Nome generico</i>                                            | <i>Nome commerciale (esempi)</i> | <i>Dose media giornaliera (mg)</i> |
|-----------------------------------------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|
| <b>1a generazione: betabloccanti non cardioselettivi</b>        |                                  |                                    |
| <i>1.1. senza ISA:</i>                                          |                                  |                                    |
| Nadololo                                                        | Corgard                          | 60-240 × 1                         |
| Propranololo                                                    | Inderal                          | 40-80 × 2-3                        |
| <i>1.2. con ISA:</i>                                            |                                  |                                    |
| Pindololo                                                       | Visken                           | 5 × 1-3                            |
| <b>2a generazione: betabloccanti β1-selettivi</b>               |                                  |                                    |
| <i>2.1. senza ISA:</i>                                          |                                  |                                    |
| Atenololo                                                       | Tenormin                         | 50-100 × 1                         |
| Betaxololo                                                      | Kerlon                           | 10-20 × 1                          |
| Bisoprololo                                                     | Concor                           | 5-10 × 1                           |
| Metoprololo                                                     | Lopresor                         | 50-100 × 2                         |
| <i>2.2. con ISA</i>                                             |                                  |                                    |
| Acebutololo                                                     | Prent                            | 400-800 × 1                        |
| Celiprololo                                                     | Cardiax                          | 200 × 1-2                          |
| <b>3a generazione: betabloccanti con azione vasodilatatrice</b> |                                  |                                    |
| <i>3.1. senza ISA</i>                                           |                                  |                                    |
| carvedilolo (α- e β-bloccante)                                  | Dilatrend                        | 12,5-25 × 1                        |
| nebivololo (β1-selettivo)                                       | Lobivon                          | 5 × 1                              |
| <i>3.2. con ISA</i>                                             |                                  |                                    |
| celiprololo (β1-selettivo)                                      | Cordiax                          | 200 × 1                            |

# Adrenalina (Epinefrina)

- agonista  $\alpha/\beta$
- Vasocostrizione di molti distretti vascolari, specie nei vasi precapillari di resistenza di cute, mucose e del rene
- Aumenta il flussi ematico al muscolo scheletrico (recettori  $\beta_2$ )

# Adrenalina (Epinefrina)

- agonista  $\alpha/\beta$
- Aumenta la frequenza cardiaca, la gittata cardiaca, il volume sistolico (recettori  $\beta_1$ )
- Aritmie!!

# Adrenalina (Epinefrina)

- agonista  $\alpha/\beta$
- Rilassamento della muscolatura liscia GI, vescicale e bronchiale (recettori  $\beta_2$ )

# Adrenalina (Epinefrina)

- agonista  $\alpha/\beta$
- uso: shock anafilattico, arresto cardiaco, asma (trattamento di emergenza)

## Nell' anafilassi (farmaco salvavita):

- Reazioni lievi: 0,3 - 0,5 mg s.c., i.m. (Fastjekt 0,33 mg)
- Reazioni gravi: e.v. 5 - 10  $\mu\text{g}/\text{min}$  e.v.

# Adrenalina (Epinefrina)

- Come vasocostrittore per l'azione sui recettori  $\alpha$  della muscolatura liscia vascolare
- In associazione con anestetici locali permette di prolungare l'azione dell'anestetico riducendone la dose totale e quindi gli eventuali effetti tossici (1:200.000)

# Adrenalina

- effetti indesiderati: ipertensione, vasocostrizione, tachicardia, aritmie ventricolari
- scarso assorbimento orale, rimozione rapida dai tessuti, metabolizzata dalle MAO e dalle COMT
- emivita plasmatica 2 min

# Farmaci inotropi usati nello shock

| FARMACO        | Indicazioni                                   | Azioni                                                                                                    | Dosi                                                                                                                                |
|----------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Noradrenalina  | Basse resistenze vascolari periferiche        | Vasocostrizione                                                                                           | 4 - 8 $\mu\text{g}/\text{min}$ ev                                                                                                   |
| Adrenalina     | Shock anafilattico                            |                                                                                                           |                                                                                                                                     |
| Dopamina       | Bassa contrattilità<br>Basse resistenze       | $\uparrow$ contr. cardiaca<br>$\uparrow$ resistenze<br>Mantiene flusso renale                             | 1 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$ inotropo<br>5 $\mu\text{g}/\text{min}$ ev<br>vasocostrittore<br>(anche 10 - 15 $\mu\text{g}$ ) |
| Dobutamina     | Bassa contrattilità<br>Basse resistenze       | $\uparrow$ contr. cardiaca                                                                                | 2,5 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$<br>aumentabili fino a 15                                                                     |
| Isoproterenolo | Bradycardia<br>Blocco AV<br>Torsioni di punta | $\uparrow$ contr. cardiaca<br>$\uparrow$ frequenza<br>$\downarrow$ resistenze<br>$\uparrow$ conduzione AV | 0,5 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$<br>aumentabili                                                                               |