SISTEMA NERVOSO AUTONOMO SIMPATICO

(Trasmissione adrenergica)

Bloccanti adrenergici
(simpaticolitici)

Azione diretta	**α-bloccanti (α_1 e α_2, selettivi α_1)**
	β-bloccanti (β_1 e β_2, selettivi β_1)
Azione indiretta	**bloccanti l'immagazzinamento**
	bloccanti la sintesi

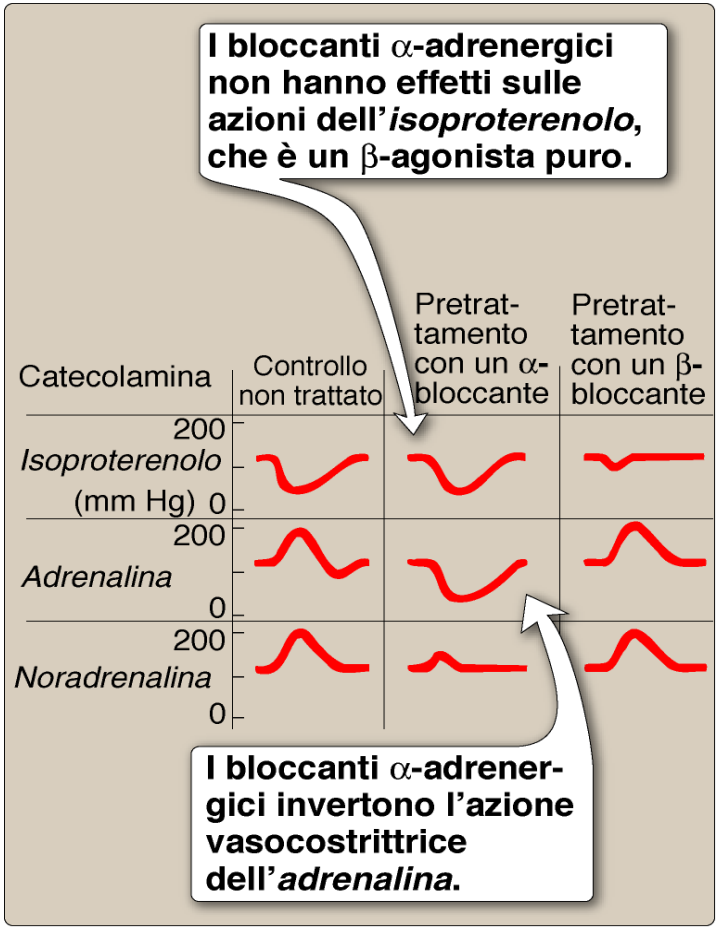
Bloccanti α-adrenergici ad azione diretta

BLOCCANTI ADRENERGICI

- **α-BLOCCANTI**
  - *Doxazosina*
  - *Fenossibenzamina*
  - *Fentolamina*
  - *Prazosina*
  - *Tamsulosina*
  - *Terazosina*

Azione mista (α_1 e α_2)
Fenossibenzamina (irreversibile)
Fentolamina

Azione α_1
Prazosina
Doxazosina
Tamsulosina
Terazosina



Bloccanti α-adrenergici ad azione diretta

BLOCCANTI ADRENERGICI

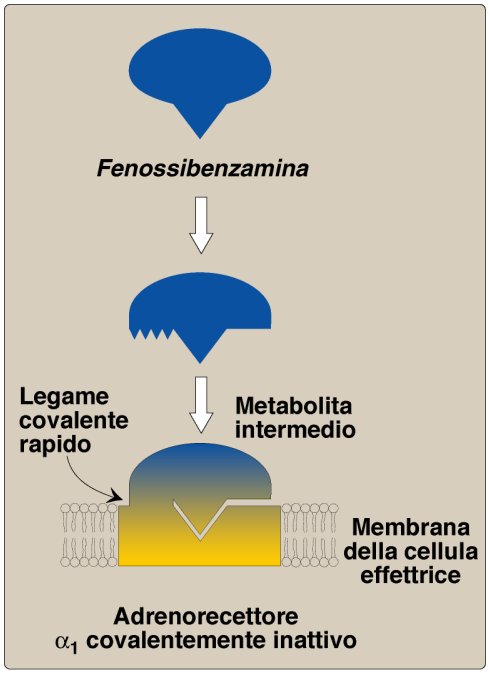
- **α-BLOCCANTI**
  - *Doxazosina*
  - *Fenossibenzamina*
  - *Fentolamina*
  - *Prazosina*
  - *Tamsulosina*
  - *Terazosina*

Azione mista (α_1 e α_2)
Fenossibenzamina (irreversibile)
Fentolamina

Azione α_1
Prazosina
Doxazosina
Tamsulosina
Terazosina

Fenossibenzamina

Antagonista non selettivo dei recettori α_1 e α_2 che forma un legame covalente col recettore (blocco non competitivo, irreversibile). Gli effetti durano a lungo (almeno 24 ore, fino alla sintesi di nuovi recettori).



Effetti

- Diminuzione delle resistenze periferiche per vasodilatazione (azione α_1).
- Aumento della frequenza e la gittata cardiaca con un meccanismo riflesso .

Usi terapeutici

- Feocromocitoma: nel trattamento cronico e prima dell'intervento chirurgico.
- Morbo di Raynaud.
- Iper reflessia del sistema autonomo che predispone i paraplegici all'ictus.

Fentolamina

Antagonista non selettivo dei recettori α_1 e α_2 con azione simile alla fenossibenzamina che forma un legame reversibile col recettore (blocco competitivo). Gli effetti durano perciò meno (circa 4 ore)

Effetti

- Simili a quelli della fenossibenzamina.

Usi terapeutici

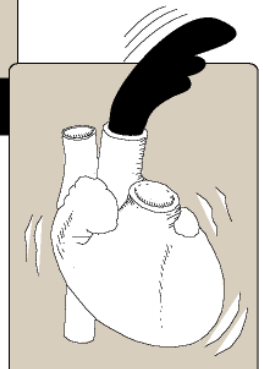
- Utilizzata nel feocromocitoma: sia nel trattamento cronico che prima dell'intervento chirurgico.
- Utile nel morbo di Raynaud.

Antagonisti diretti (α_1 e α_2)

Effetti collaterali

IPOTENSIONE ORTOSTATICA

Controindicati nei pazienti con insufficiente perfusione coronarica



TACHICARDIA

VERTIGINI

Altri effetti collaterali

- ***Congestione nasale***
- ***Nausea***
- ***Vomito***

DISFUNZIONE SESSUALE

Bloccanti α-adrenergici ad azione diretta

BLOCCANTI ADRENERGICI

- **α-BLOCCANTI**
  - *Doxazosina*
  - *Fenossibenzamina*
  - *Fentolamina*
  - *Prazosina*
  - *Tamsulosina*
  - *Terazosina*

Azione mista (α_1 e α_2)
Fenossibenzamina (irreversibile)
Fentolamina

Azione α_1
Prazosina
Doxazosina
Tamsulosina
Terazosina

Prazosina, terazosina, doxamina, tamsulosina

Antagonisti selettivi e reversibili dei recettori α_1

Effetti

- Diminuzione delle resistenze periferiche (arterie e vene) e riduzione della pressione sanguinia.
- Solo minime variazioni della gittata cardiaca, del flusso renale e della filtrazione glomerulare.

Usi terapeutici

- Utili nel trattamento dell'ipertensione (prazosina, doxamina e terazosina). Doxamina e terazosina hanno lunga durata di azione.

Segue

Prazosina, terazosina, doxamina, tamsulosina

Usi terapeutici

- Alternativa terapeutica all'intervento chirurgico nell'iperplasia prostatica benigna: diminuzione del tono della muscolatura del collo della vescica e della prostata e miglioramento del flusso urinario. Farmaci di acelta sono Tamsulosina e Terazosina(selettiva per i recettori α_{1A} e che si trovano nella muscolatura liscia della prostata: minimi effetti pressori)

Effetti avversi

- Vertigini.
- Ipotensione ortostatica (meno degli antagonisti non selettivi).
- Spossatezza.
- Sonnolenza.
- Cefalea.
- Congestione nasale.

Farmacologia clinica degli antagonisti α adrenergici

FC

Feocromocitoma

Tumore della midollare del surrene e delle cellule gangliari del sistema simpatico. Secerne adrenalina e noradrenalina.

I pazienti presentano sintomi collegati alla eccessiva secrezione di catecolamine: ipertensione, cefalea, palpitazioni, iperidrosi.

La **fenossibenzamina** è il farmaco principale utilizzato. La maggiore utilità degli antagonisti α adrenergici è nel trattamento preoperatorio. Fenossibenzamina (10 mg/die 1-3 settimane prima dell'intervento) controlla i bruschi innalzamenti della pressione da stimolazione meccanica del tumore durante l'intervento.

La **fenossibenzamina** viene anche utilizzata nel trattamento del feocromocitoma inoperabile o metastatizzato.

L'ipertensione nei pazienti con feocromocitoma può rispondere anche ad antagonisti α_1 selettivi o ai calcio-antagonisti.

Una volta istituito il blocco dei recettori α, può rendersi, necessario l'uso di un β bloccante per antagonizzare gli effetti sul cuore dell'eccesso di catecolamine.

Talvolta il feocromocitoma è trattato con metirosina (α- metil tirosina), inibitore competitivo della tirosina idrossilasi, enzima limitante della sintesi di domanina, noradrenalina e adrenalina.

La metirosina è utile soprattutto in pazienti sintomatici con feocromocitoma inoperabile.

Passa la barriera ematoencefalica e può causare sintomi extrapiramidali (riduzione della dopamina).

Ipertensione cronica

Gli agonisti selettivi dei recettori α_1, come la **prazosina**, sono efficaci nella terapia dell'ipertensione sistemica di grado lieve o moderato. Sono oggi farmaci di seconda linea, raramente utilizzati in monoterapia.

Si rimanda alla lezione sui farmaci per la terapia dell'ipertensione

Malattie vascolari periferiche

Occasionalmente, individui affetti dal morbo di raynaud o da altre condizioni di vasospasmo reversibile della circolazione periferica traggono beneficio dall'uso di prazosina o fentolamina.

In moltio casi i farmaci bloccanti i canali del calcio sono preferibili nell'uso.

Le prostacicline sono potenti vasodilatatori. L'**ilopros**t, un analogo delle prostacicline, è utilizzato i.v. per il trattamento del Fenomeno di Raynaud secondario a sclerodermia e non responsivo alle comuni terapie assunte per via orale.

Le endoteline, attraverso l'attivazione dei recettori dell'endotelina A e B, provocano vasocostrizione che è coinvolta nella patogenesi di diverse patologie vascolari quali l'ipertensione arteriosa, l''aterosclerosi e lo scompenso cardiaco. Il **bosentan**, uno dei farmaci antagonisti dei recettori per l'endotelina, è usato nel morbo di Raynaud.

Per la farmacologia degli antagonisti delle endoteline si rimanda anche alla lezione sui farmaci per la terapia dell'ipertensione

Ostruzione urinaria

L'iperplasia prostatica benigna è una patologia frequente negli anziani.

La terapia farmacologica è efficace in molti pazienti, come alternativa all'intervento chirurgico.

Il miglioramento del deflusso urinario coinvolge l'inibizione della contrazione della muscolatura liscia della prostata iperplasica e della base della vescica (muscolo detrusore).

Prazosina, **terazosina** e **doxazosina** sono efficaci soprattutto nei pazienti con ipertensione arteriosa.

Nei pazienti con pressione arteriosa normale la **tamsulosina**, attiva sui recettori α_{1A} e α_{1D}, che è meno efficace come antipertensivo, potrebbe essere una valida alternativa, anche se dovrebbe essere utilizzata con cautela nei pazienti soggetti a ipotensione ortostatica.

Bloccanti β-adrenergici ad azione diretta

BLOCCANTI ADRENERGICI

β-BLOCCANTI

- *Acebutololo*
- *Atenololo*
- *Carvedilolo*
- *Esmololo*
- *Labetalolo*
- *Metoprololo*
- *Nadololo*
- *Pindololo*
- *Propranololo*
- *Timololo*

Azione mista (β_1 e β_2)
Propranololo
Timololo
Nadololo

Azione mista (agonisti parziali)
Pindololo
Acebutololo

Azione β_1
Acebutolo
Atenololo
Metoprololo
Esmololo

Azione mista (α_1 e β_1)
Labetalolo
Carvedilolo

Bloccanti β-adrenergici ad azione diretta

BLOCCANTI ADRENERGICI

β-BLOCCANTI

- *Acebutololo*
- *Atenololo*
- *Carvedilolo*
- *Esmololo*
- *Labetalolo*
- *Metoprololo*
- *Nadololo*
- *Pindololo*
- *Propranololo*
- *Timololo*

Azione mista (β_1 e β_2)
Propranololo
Timololo
Nadololo

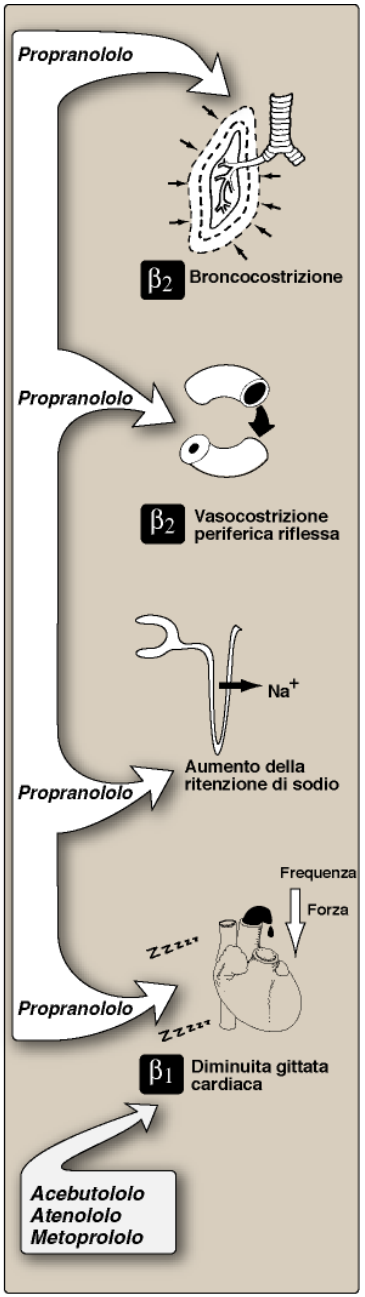
Azione mista (agonisti parziali)
Pindololo
Acebutololo

Azione β_1
Acebutolo
Atenololo
Metoprololo
Esmololo

Azione mista (α_1 e β_1)
Labetalolo
Carvedilolo

Propranololo, timololo, nadololo

Antagonisti β_1 e β_2



Antagonisti non selettivi dei recettori β_1 e β_2

Effetti

Sistema cardiovascolare

- Effetti cronotropi e inotropi negativi: riduce la gittata cardiaca, il lavoro del cuore, il fabbisogno di ossigeno (azione β_1). Effetti utili nel trattamento dell'angina.
- Il blocco dei recettori β impedisce la vasodilatazione periferica (azione β_2); la diminuzione della gittata cardiaca induce vasocostrizione periferica riflessa (riduzione del flusso ematico alle estremità).
- L'effetto netto nei pazienti ipertesi è una diminuzione della pressione sia diastolica che sistolica.

Antagonisti β_1 e β_2

Sistema respiratorio

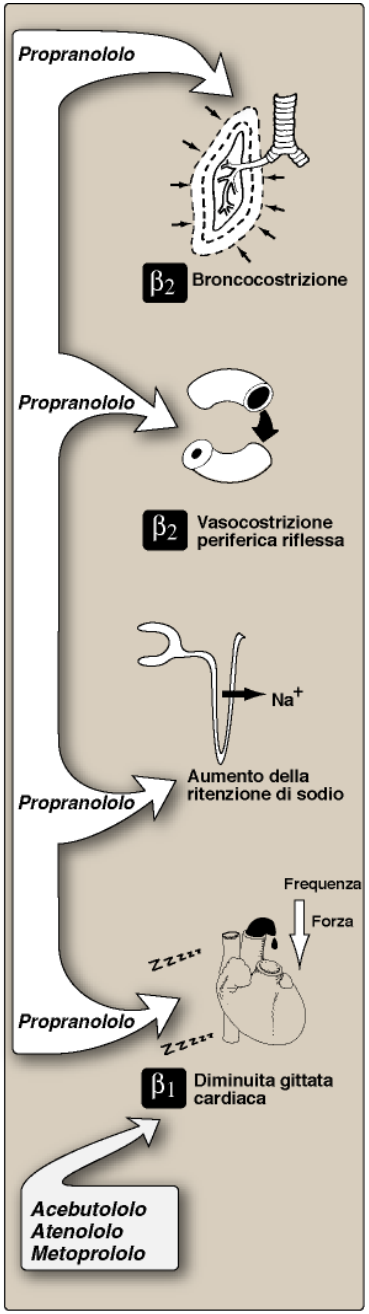
Broncocostrizione per contrazione della muscolatura bronchiale (azione β_2). Nei pazienti asmatici o con broncopneumopatia ostruttiva può scatenare una crisi respiratoria.

Elettroliti

Aumento della ritenzione di Na^+ dovuta al brusco calo della perfusione renale. Spesso i β-bloccanti sono associati ad un diuretico.

Metabolismo del glucosio

Diminuzione della glicogenolisi e della secrezione di glucagone (azione β_2): nei diabetici insulino dipendenti la somministrazione di insulina può provocare un'eccessiva ipoglicemia.



Usi terapeutici

Propranololo, timololo, nadololo

Ipertensione (propranololo e nadololo)

- Abbassamento della pressione sanguinia per riduzione della gittata cardiaca.

Angina pectoris (propranololo)

- Riduzione del fabbisogno di ossigeno da parte del cuore: riduzione del dolore toracico da sforzo.
- Aumento della tollerabilità degli esercizi fisici moderati-

Infarto miocardico (propranololo)

- Effetto protettivo sul miocardio: in caso di infarto i pazienti sono protetti da un secondo attacco (uso profilattico).
- La somministrazione immediatamente dopo un infarto miocardico riduce la massa infartuale ed accelera il recupero
- Riduzione dell'incidenza di morte improvvisa per aritmia secondaria all'infarto.

Propranololo, timololo, nadololo

Usi terapeutici

Glaucoma (timololo)

Il propranololo e gli altri β bloccanti riducono la pressione endoculare.

L'effetto dipende dalla diminuzione della secrezione di umor acqueo dal corpo ciliare. Non viene compromessa la visione né variato il diametro pupillare (effetti tipici dei farmaci colinergici).

Utilizzati per il trattamento cronico (la pilocarpina è ancora il farmaco di scelta nell'attacco acuto).

Emicrania (propranololo)

Il trattamento cronico riduce il numero di attacchi. Non sono utili nell'attacco acuto.

Il meccanismo coinvolge la capacità dei β bloccanti di bloccare la vasodilatazione da catecolamine a livello del circolo centrale.

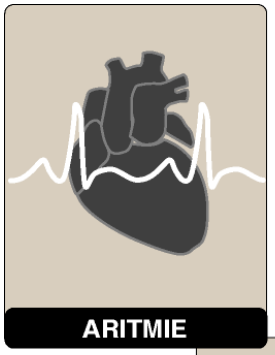
Propranololo, timololo, nadololo
Usi terapeutici

Ipertiroidismo (propranololo)

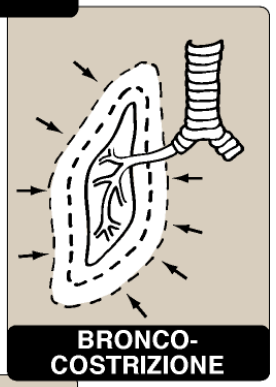
- Il propranololo e altri β bloccanti attenuano la stimolazione simpatica presente nell'ipertiroidismo.
- Nell'attacco acuto i β bloccanti proteggono dalle gravi aritmie cardiache.

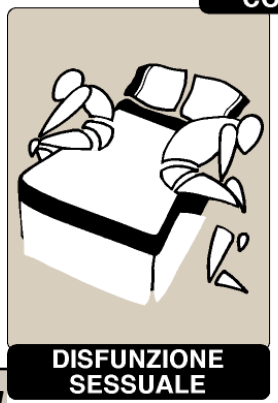
Effetti avversi

Il trattamento cronico porta ad aumentata espressione dei recettori β; alla sospensione questa sovraespressione aumenta il rischio di aritmie o ipertensione. Non sospendere bruscamente la terapia (1 settimana).



Possibilmente letale in soggetti asmatici.

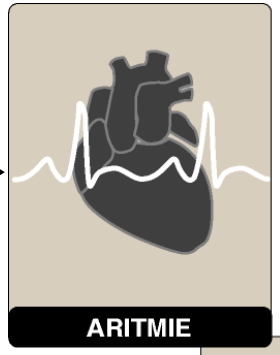




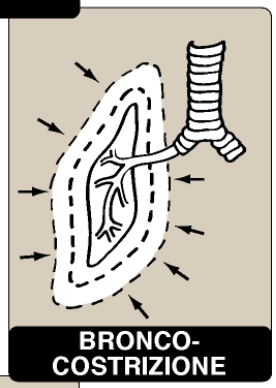
Disturbi del metabolismo glucidico

Effetti collaterali ascrivibili al blocco dei recettori β_1 o β_2

Depressione dell'attività cardiaca
Bradicardia



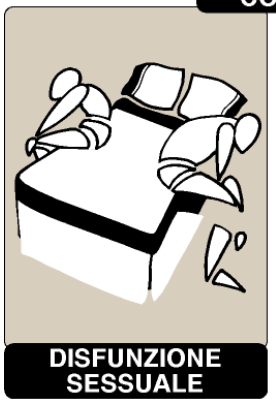
β_1



β_2

Altri effetti collaterali

- ***Affaticamento***
- ***Ipoglicemia***
- ***Estremità fredde***



Bloccanti β-adrenergici ad azione diretta

BLOCCANTI ADRENERGICI

β-BLOCCANTI

- *Acebutololo*
- *Atenololo*
- *Carvedilolo*
- *Esmololo*
- *Labetalolo*
- *Metoprololo*
- *Nadololo*
- *Pindololo*
- *Propranololo*
- *Timololo*

Azione mista (β_1 e β_2)
Propranololo
Timololo
Nadololo

Azione mista (agonisti parziali)
Pindololo
Acebutololo

Azione β_1
Acebutolo
Atenololo
Metoprololo
Esmololo

Azione mista (α_1 e β_1)
Labetalolo
Carvedilolo

Pindololo, acebutololo

Agonisti parziali dei recettori β_1 e β_2.

Stimolano moderatamente i recettori β a cui si legano ma riducono l'attività delle catecolamine endogene (adrenalina e noradrenalina) che, come agonisti puri, hanno un'efficacia maggiore.

Usi terapeutici

Utili nei pazienti ipertesi con con moderata bradicardia (l'ulteriore diminuzione è meno marcata rispetto ai β bloccanti puri).

Bloccanti β-adrenergici ad azione diretta

BLOCCANTI ADRENERGICI

β-BLOCCANTI

- *Acebutololo*
- *Atenololo*
- *Carvedilolo*
- *Esmololo*
- *Labetalolo*
- *Metoprololo*
- *Nadololo*
- *Pindololo*
- *Propranololo*
- *Timololo*

Azione mista (β_1 e β_2)
Propranololo
Timololo
Nadololo

Azione mista (agonisti parziali)
Pindololo
Acebutololo

Azione β_1
Acebutolo
Atenololo
Metoprololo
Esmololo

Azione mista (α_1 e β_1)
Labetalolo
Carvedilolo

Atenololo, metoprololo, esmololo

Antagonisti selettivi dei recettori β_1 a dosi 50-100 volte inferiori a quelle necessarie per interferire con i recettori β_2.
Esplicano un'azione cardioselettiva.

Effetti

- Riduzione della pressione sanguinia
- Aumento della resistenza allo sforzo nell'angina

Usi terapeutici

- I β bloccanti cardioselettivi sono utili nei pazienti ipertesi con funzione polmonare alterata
- Utili anche nei pazienti ipertesi diabetici che ricevono insulina o ipoglicemizzanti orali.

Bloccanti β-adrenergici ad azione diretta

BLOCCANTI ADRENERGICI

β-BLOCCANTI

- *Acebutololo*
- *Atenololo*
- *Carvedilolo*
- *Esmololo*
- *Labetalolo*
- *Metoprololo*
- *Nadololo*
- *Pindololo*
- *Propranololo*
- *Timololo*

Azione mista (β_1 e β_2)
Propranololo
Timololo
Nadololo

Azione mista (agonisti parziali)
Pindololo
Acebutololo

Azione β_1
Acebutolo
Atenololo
Metoprololo
Esmololo

Azione mista (α_1 e β_1 [e β_2])
Labetalolo
Carvedilolo

Labetalolo, carvedilolo

Antagonisti dei recettori β_1 ed anche dei recettori α_1.

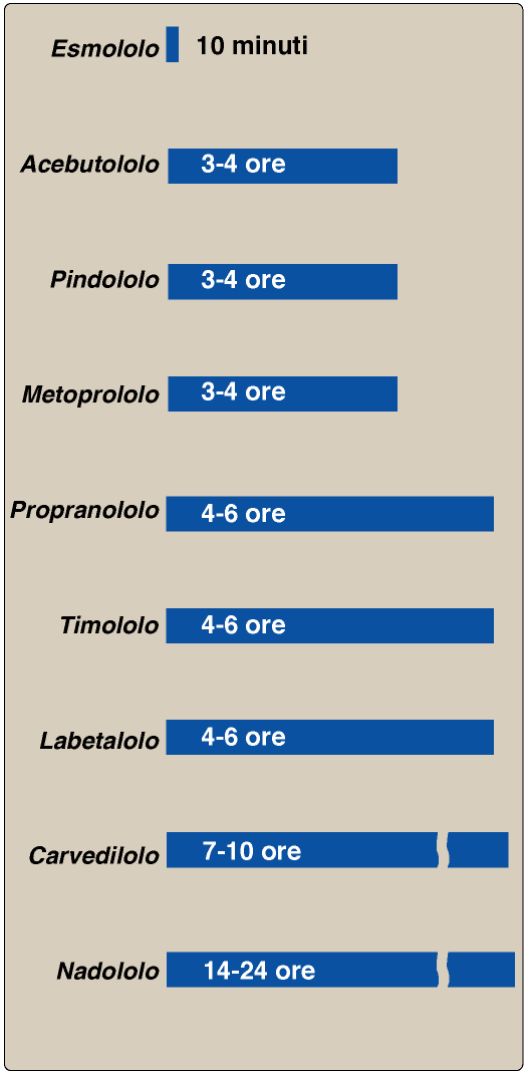
Effetti

- Vasodilatazione periferica (azione blocco α_1): diminuzione della pressione sanguinia.
- Diminuzione della gittata cardiaca (azione blocco β_1): diminuzione della pressione sanguigna.
- Non modificano i livelli serici di glucosio.

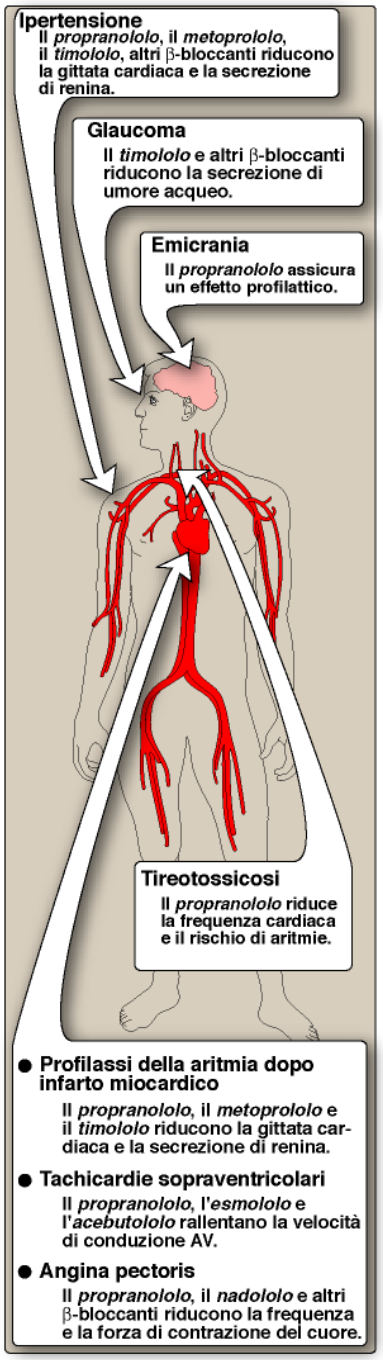
Usi terapeutici

- Utili nei pazienti ipertesi in cui non è desiderabile un aumento delle resistenze periferiche.
- Trattamento dell'ipertensione in gravidanza (in alternativa all'idralazina).
- Trattamento delle emergenze ipertensive per il rapido abbassamento della pressione sanguinia.

Effetti, durata d'azione e applicazioni terapeutiche ascrivibili al blocco dei recettori β_1 e β_2



FARMACO	SPECIFICITÀ RECETTORIALE	USI
Propranololo	β_1, β_2	Ipertensione Glaucoma Emicrania Ipertiroidismo Angina pectoris Infarto miocardico
Nadololo *Timololo*	β_1, β_2	Glaucoma Ipertensione
Acebutololo[1] *Atenololo* *Esmololo* *Metoprololo*	β_1	Ipertensione Angina pectoris Infarto miocardico
Pindololo[1]	β_1, β_2	Ipertensione
Carvedilolo *Labetalolo*	α_1, β_1, β_2	Ipertensione Insufficienza cardiaca congestizia



Farmacologia clinica degli antagonisti β adrenergici

FC

Usi nelle malattie cardiovascolari

Ipertensione arteriosa

I farmaci β bloccanti sono efficaci e ben tollerati nel trattamento dell'ipertensione arteriosa.

Anche se molti pazienti rispondono ai β bloccanti usati da soli, essi sono spesso utilizzati in associazione (diuretico, vasodilatatore).

Si rimanda alla lezione sui farmaci per la terapia dell'ipertensione

Malattia ischemica cardiaca

I farmaci β bloccanti riducono la frequenza degli episodi anginosi e migliorano la tolleranza all'esercizio fisico pazienti affetti da *angina pectoris.*

Questi effetti sono correlati con il blocco dei recettori β_1 cardiaci, con riduzione del lavoro cardiaco.

Il rallentamento e la regolarizzazione del ritmo cardiaco contribuiscono al beneficio clinico.

L'uso a lungo termine di **timololo**, **propranolo** o **metoprololo** in pazienti che hanno avuto un infarto miocardico ne prolunga la sopravvivenza.

I β bloccanti hanno indicazione anche nella fase acuta dell'infarto miocardico.

FC

Controindicazioni al loro uso sono: bradicardia, ipotensione arteriosa, insufficienza ventricolare sinistra, shock.

Si rimanda alla lezione sui farmaci per la terapia dell'angina pectoris e dell'infarto miocardico.

Aritmie cardiache

I farmaci β bloccanti sono efficaci nel trattamento delle aritmie cardiache sopra-ventricolari e ventricolari.

Aumentando il periodo refrattario del nodo atrio-ventricolare rallentano la frequenza della risposta ventricolare nel flutter e nella fibrillazione atriale. Possono anche ridurre le extrasistoli ventricolari.

L'**esmololo** e particolarmente utile nelle aritmie acute peri-operatorie perché ha una brevissima emivita (10-15 min) e in infusione raggiunge rapidamente l'effetto terapeutico (2 min) e altrettanto rapidamente scompare alla sospensione.

Il **solatololo**, oltre all'azione β bloccante, ha altri effetti aritmici per meccanismi di blocco di canali ionici.

Si rimanda alla lezione sui farmaci per la terapia delle aritmie.

Scompenso cardiaco

Le sperimentazioni cliniche hanno dimostrato che almeno tre farmaci β bloccanti, **metoprololo**, **bisoprololo** e **carvedilolo**, riducono la mortalità in pazienti affetti da scompenso cardiaco congestizio.

Si rimanda alla lezione sui farmaci per la terapia dello scompenso cardiaco.

Altri effetti

I farmaci β bloccanti aumentano la gittata sistolica in pazienti affetti da cardiomiopatia ostruttiva.

I farmaci β bloccanti sono utili negli aneurismi dissecanti dell'aorta, in quanto riducono la velocità di sviluppo della pressione sistolica.

Bloccanti adrenergici ad azione indiretta

Farmaci che bloccano l'immagazzinamento di neurotrasmettitore

- *Guanetidina*
- *Reserpina*

Farmaci che bloccano la sintesi di neurotrasmettitore

- ***Metildopa***

Reserpina

Alcaloide di origine vegetale, blocca il trasporto delle amine biogene dal citoplasma alle vescicole sinaptiche, causando deplezione dei livelli di noradrenalina nel neurone adrenergico per azione delle MAO sul trasmettitore citoplasmatico.

Effetti

- Graduale riduzione della pressione sanguinia.
- Concomitante rallentamento della frequenza cardiaca.

Usi terapeutici

- Solo nel trattamento dell'ipertensione che non risponde ad altri trattamenti.

Guanetidina

Penetra nelle terminazioni noradrenergiche e poi nelle vescicole attraverso l rispettivi trasportatori.
Provoca un lento impoverimento dei depositi di noradrenalina

Effetti

- Graduale riduzione della pressione sanguinia.
- Concomitante rallentamento della frequenza cardiaca.

Usi terapeutici

- Ipertensione.

Effetti avversi

- Ipotensione posturale
- Diarrea
- Congestione nasale

Metildopa

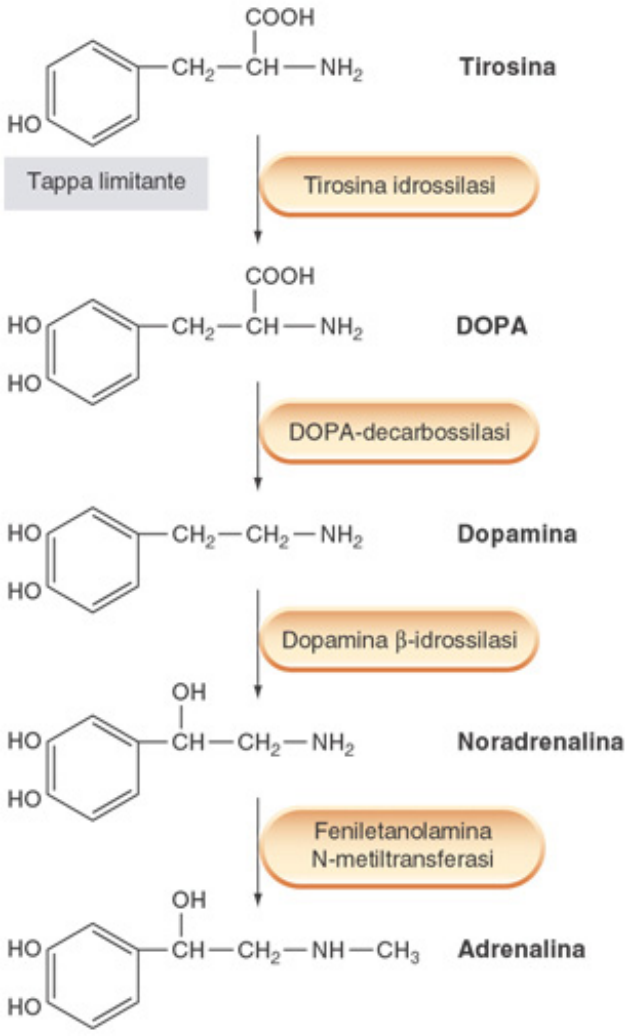
Porta alla sintesi di metil-noradrenalina.

Effetti

- Inibizione del rilascio di noradrenalina a livello centrale (azione α_2).
- Vasocostrizione periferica (azione α_1).

Usi terapeutici

- Talvolta utilizzata come antiipertensivo.



Farmaci che influenzano la funzione adrenergica

Tipo	Farmaco[a]	Effetto principale	Utilizzo/Funzioni	Effetti indesiderati	Aspetti farmacocinetici	Note
Simpaticomimetici (ad azione diretta)	Noradrenalina[b]	agonista α/β	Non viene utilizzata clinicamente. Neurotrasmettitore a livello dei neuroni simpatici postgangliari e nel SNC. Ormone della midollare del surrene	Ipertensione, vasocostrizione, tachicardia (o bradicardia riflessa), aritmie ventricolari	Scarso assorbimento per via orale. Rimozione rapida dai tessuti. Metabolizzata dalle MAO e dalle COMT. $t_{1/2}$ plasmatica ~ 2 min	
	Adrenalina[b]	agonista α/β	Asma (trattamento d'emergenza), shock anafilattico, arresto cardiaco. Aggiunta alle soluzioni di anestetici locali. Ormone della midollare del surrene	Come noradrenalina	Somministrata per via i.m. o s.c. Come la noradrenalina	Si veda cap. 22
	Isoprenalina	agonista β (non selettivo)	Asma (obsoleta). Non è una sostanza endogena	Tachicardia, aritmie	Captazione in alcuni tessuti, seguita da inattivazione (COMT). $t_{1/2}$ plasmatica ~ 2 h	Sostituita dal salbutamolo nell'asma. Si veda cap. 22
	Dobutamina	agonista β_1 (non selettivo)	Shock cardiogeno	Aritmie	$t_{1/2}$ plasmatica ~ 2 min. Somministrata i.v.	Cap. 17
	Salbutamolo	agonista β_2	Asma, parto prematuro	Tachicardia, aritmie, tremore, vasodilatazione periferica	Somministrato per os o per aerosol. Escreto principalmente immodificato. $t_{1/2}$ plasmatica ~ 4 h	Cap. 22
	Salmeterolo	agonista β_2	Asma	Come salbutamolo	Somministrato per aerosol. Lunga durata dell'effetto	Simile al formoterolo
	Terbutalina	agonista β_2	Asma	Come salbutamolo	Scarso assorbimento per os. Somministrata per aerosol. Principalmente escreta immodificata. $t_{1/2}$ plasmatica ~ 4 h	Cap. 22
	Clenbuterolo	agonista β_2	Effetto "anabolizzante" di aumento della forza muscolare	Come salbutamolo	Attivo per os. Effetto prolungato	Uso illecito nello sport
	Fenilefrina	agonista α_1	Decongestionante nasale	Ipertensione, bradicardia riflessa	Somministrata per via endonasale. Metabolizzata dalle MAO. Breve emivita plasmatica	
	Metossamina	agonista α (non selettivo)	Decongestionante nasale	Come la fenilefrina	Somministrata per via endonasale. Plasma $t_{1/2}$ ~ 1 h	
	Clonidina	agonista parziale α_2	Ipertensione, emicrania	Sonnolenza, ipotensione ortostatica, edema e aumento di peso, ipertensione da effetto rebound	Buon assorbimento per os. Viene escreta immodificata e come coniugato. $t_{1/2}$ plasmatica ~ 12 h	Si veda cap. 18

Farmaci che influenzano la funzione adrenergica

Tipo	Farmaco[a]	Effetto principale	Utilizzo/Funzioni	Effetti indesiderati	Aspetti farmacocinetici	Note
Simpaticomimetici (ad azione indiretta)	Tiramina	rilascio di NA	Nessun uso clinico. È presente in vari cibi	Come noradrenalina	Viene normalmente distrutta dalle MAO nell'intestino. Non entra nel cervello	
	Amfetamina	Rilascio di NA, MAO-inibitore, inibitore dell'uptake 1, stimolante del SNC	Utilizzata come stimolante del SNC nella narcolessia, anche (paradossalmente) nei bambini iperattivi. Sopprime l'appetito. Sostanza d'abuso	Ipertensione, tachicardia, insonnia. Psicosi acuta da sovradosaggio. Dipendenza	Buon assorbimento orale. Penetra liberamente nel cervello. Escreta immodificata nell'urina. $t_{1/2}$ plasmatica ~ 12 h, dipende dal flusso delle urine e dal pH	Il metilfenidato è simile
	Efedrina	Rilascio di NA, β-agonista, debole stimolante del SNC	Decongestionante nasale	Come amfetamina, ma meno pronunciati	Simile ad amfetamina	Controindicata durante la terapia con MAO-inibitori

Farmaci che influenzano la funzione adrenergica

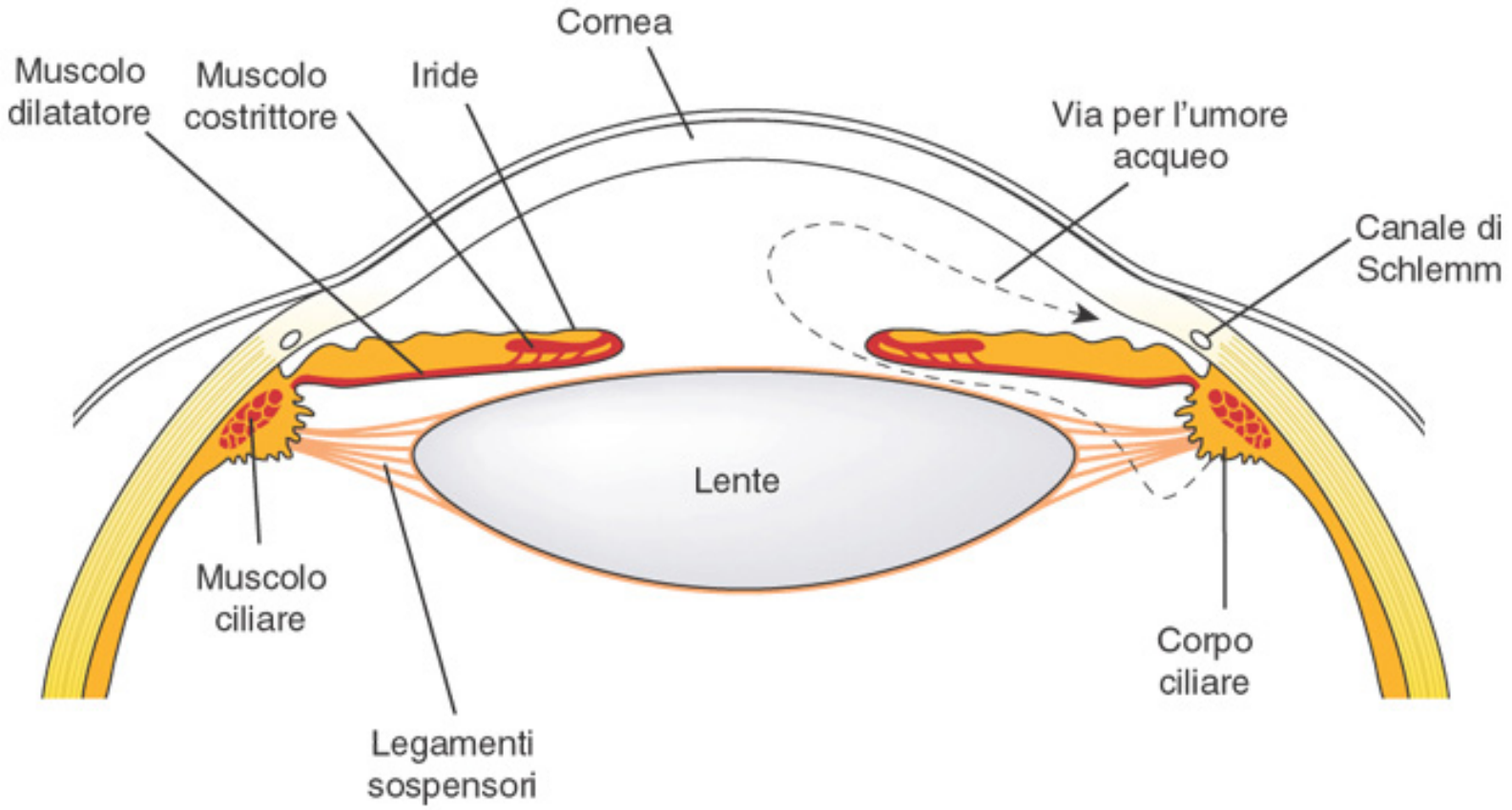
Tipo	Farmaco[a]	Effetto principale	Utilizzo/Funzioni	Effetti indesiderati	Aspetti farmacocinetici	Note
Antagonisti adrenergici	Fenossibenzamina	antagonista α (irreversibile non selettivo), inibitore dell'uptake 1	Feocromocitoma	Ipotensione, arrossamenti, tachicardia, congestione nasale, impotenza	Assorbita per via orale. $t_{1/2}$ plasmatica ~ 12 h	L'effetto è più duraturo della persistenza ematica a causa del legame covalente con il recettore
	Fentolamina	antagonista α (non selettivo), vasodilatatore	Utilizzata raramente	Come la fenossibenzamina	Solitamente somministrata i.v. Metabolizzata dal fegato. $t_{1/2}$ plasmatica ~ 2 h	La tolazolina è simile
	Prazosina	antagonista α_1	Ipertensione	Come la fenossibenzamina	Assorbita per via orale. Metabolizzata dal fegato. $t_{1/2}$ plasmatica ~ 4 h	Doxazosina e terazosina sono simili ma con maggiore durata d'azione.
	Tamsulosina	agonista α (selettivo vie urinarie)	Iperplasia prostatica	Compromette l'eiaculazione	Assorbito per via orale. $t_{1/2}$ plasmatica ~ 5 h	Selettivo per i recettori adrenergici α_{1A}
	Yohimbina	antagonista α_2	Non è usata clinicamente. Famosa per essere ritenuta afrodisiaca	Eccitazione, ipertensione	Assorbita per via orale. Metabolizzata dal fegato. $t_{1/2}$ plasmatica ~4 h	L'idazossano è simile
	Propranololo	antagonista β (non selettivo)	Angina, ipertensione, aritmie cardiache, ansia, tremore, glaucoma	Broncocostrizione, insufficienza cardiaca, estremità fredde, affaticamento e depressione, ipoglicemia	Assorbito per os. Notevole metabolismo di primo passaggio. Circa il 90% è legato a proteine plasmatiche. $t_{1/2}$ plasmatica ~ 4 h	Il timololo è simile e viene utilizzato principalmente per trattare il glaucoma.
	Alprenololo	antagonista β (non selettivo) (agonista parziale)	Come propranololo	Come propranololo	Assorbito per via orale. Metabolismo epatico. $t_{1/2}$ plasmatica ~4 h	Oxprenololo e pindololo sono simili.
	Practololo	antagonista β_1	Ipertensione, angina, aritmie	Come propranololo, anche sindrome oculomucocutanea	Assorbito per via orale. Escreto invariato nelle urine. $t_{1/2}$ plasmatica ~ 4 h	Ritirato dall'uso clinico
	Metoprololo	antagonista β_1	Angina, ipertensione, aritmie	Come propranololo, ma meno rischi di broncocostrizione	Assorbito per via orale. Metabolismo principalmente epatico. $t_{1/2}$ plasmatica ~ 3 h	Atenololo è simile.
	Butossamina	antagonista β_2 e debole agonista α	Nessun uso clinico			
	Labetalolo	antagonista α/β	Ipertensione durante la gravidanza	Ipotensione posturale, broncocostrizione	Assorbito per via orale. Coniugato nel fegato.	Si vedano capp. 17 e 18
	Carvedilolo	antagonista α/β	Insufficienza cardiaca	Simile ad altri β-bloccanti. Esacerbazione dell'insufficienza cardiaca. Insufficienza renale	$t_{1/2}$ plasmatica ~ 4 h Assorbito per via orale. $t_{1/2}$ ~ 10 h	Altri effetti possono essere utili a migliorare l'effetto clinico. Cap. 17

Farmaci che influenzano la funzione adrenergica

Tipo	Farmaco[a]	Effetto principale	Utilizzo/Funzioni	Effetti indesiderati	Aspetti farmacocinetici	Note
Farmaci che influenzano la sintesi della noradrenalina	α-Metil-*p*-tirosina	Inibisce la tirosina-idrossilasi	Utilizzata saltuariamente nel feocromocitoma	Ipotensione, sedazione		
	Carbidopa	Inibisce la DOPA-decarbossilasi	Utilizzata in associazione con la levodopa per prevenire gli effetti periferici		Assorbita per via orale. Non entra nel cervello	Cap. 34
	Metildopa	Precursore di falso trasmettitore	Ipertensione durante la gravidanza	Ipotensione, sonnolenza, diarrea, impotenza, reazioni di ipersensibilità	Lento assorbimento per via orale. Escreta invariata o come coniugato. $t_{1/2}$ plasmatica ~ 6 h	Cap. 18
	Reserpina	Depleta i depositi di NA inibendo la captazione vescicolare di NA	Ipertensione (obsoleta)	Come la metildopa. Anche depressione, parkinsonismo, ginecomastia	Scarso assorbimento per via orale. Metabolizzata lentamente. $t_{1/2}$ plasmatica ~ 100 h. Escreta nel latte	L'effetto antipertensivo si sviluppa lentamente, e persiste anche dopo la sospensione del farmaco
Farmaci che influenzano il rilascio della noradrenalina	Guanetidina	Inibisce la liberazione di NA. Causa anche la deplezione di NA, e può danneggiare irreversibilmente i neuroni NA	Ipertensione (obsoleta)	Come la metildopa. Ipertensione alla prima somministrazione	Scarso assorbimento per via orale. Principalmente escreta immodificata nelle urine. $t_{1/2}$ plasmatica ~ 100 h	Effetto prevenuto da inibitori dell'uptake 1. La betanidina e la debrisochina sono simili
Farmaci che infuenzano la captazione della noradrenalina	Imipramina	Blocca l'uptake 1. Sviluppa anche effetti atropino-simili	Depressione	Effetti collaterali atropino-simili. Il sovradosaggio causa aritmie	Buon assorbimento per via orale. Il 95% è legato a proteine plasmatiche. Viene convertita a metabolita attivo (desipramina). $t_{1/2}$ plasmatica ~ 4 h	Desipramina e amitriptilina sono simili. Si veda cap. 38
	Cocaina	Anestetico locale. Blocca l'uptake 1. Stimolante SNC	Raramente utilizzato come anestetico locale. È una delle principali sostanze d'abuso	Ipertensione, eccitazione, convulsioni, dipendenza	Buon assorbimento per via orale	Si vedano capp. 41 e 52

Trattamento del glaucoma

FC



FC

Il glaucoma è la causa maggiore di cecità.

La manifestazione primaria è un aumento della presione endoculare, inizialmente asintomatica.

Senza trattamento, l'aumento della pressione porta a danneggiamento della retina e del nervo ottico, con riduzione campo visivo e, alla fine, cecità.

Si conoscono due tipi di glaucoma: ad angolo aperto e ad angolo chiuso (o stretto).

FC

Glaucoma ad angolo chiuso

È dovuto ad un ridotto drenaggio dell'umor acqueo prodotto dal sistema trabecolare.

È associato con una camera anteriore dell'occhio di dimensioni ridotte, nella quale l'iride dilatata può occludere le vie di drenaggio (canale di Schlemm).

Questa forma provoca un aumento acuto e doloroso della pressione che deve essere controllata in emergenza con un trattamento farmacologico prima di un eventuale intervento chirurgico di iridectomia.

Farmaci di elezione per l'intervento acuto sono gli agonisti diretti e indiretti del sistema nervoso parasimpatico

I farmaci parasimpaticomimetici, quali **carbacolo**, **pilocarpina**, **ecotiofato** inducono costrizione della pupilla (miosi) e regolano il riflesso di accomodazione, aumentando il deflusso dell'umore acqueo.

Effetti collaterali: dispnea, broncospasmo, debolezza, ipotensione, aritmia, cefalea, disturbi gastrointestinali, diaforesi (sudorazione abbondante), visione offuscata, miopia.

FC

Glaucoma ad angolo aperto

Il glaucoma ad angolo aperto è invece una situazione cronica ed il trattamento è solo farmacologico.

Poiché la pressione endoculare è frutto dell'equilibrio fra produzione di umor acqueo e rimozione dello stesso dal globo oculare, esistono due possibili strategie terapeutiche: diminuire la produzione o aumentare il drenaggio dell'umor acqueo.

Cinque gruppi di farmaci sono disponibili: colinomimetici, α agonisti, β antagonisti, analoghi della prostaglandina $F_{2\alpha}$, diuretici.

Dei cinque gruppi di farmaci menzionati, i β bloccanti e gli analoghi delle prostaglandine sono di gran lunga i più utilizzati, per la posologia conveniente (1-2 volte al giorno) e la mancanza di effetti collaterali.

Farmaci che riducono la pressione oculare

Farmaci β -bloccanti

Timololo
reperibile anche in associazione con altri attivi, quali travoprost, brinzolamide, bimatoprost

Betaxololo
Levobunololo
Metoprololo

L'effetto dei β bloccanti sulla pressione endoculare è stato osservato per caso in pazienti che assumevano i farmaci per via sistemica . Successivamente si dimostrò che anche l'uso topico aveva gli stessi effetti .

Il meccanismo coinvolge una ridotta produzione di umor acqueo dal corpo ciliare, che è sotto il controllo positivo del cAMP, ridotto da questi farmaci.

FC

Effetti collaterali: bradicardia, ipotensione, scompenso cardiaco, broncospasmo, cefalea, sincope, depressione, impotenza, disturbi gastrointestinali.

Inibitori dell'anidrasi carbonica: Esplicano la propria azione terapeutica inibendo la formazione dell'umore acqueo.

Acetazolamide
Brinzolamide
Dorzolamide

Inibiscono l'enzima a livello dei processi ciliari, con conseguente riduzione della formazione dell'umor acqueo. Non viene modificato il deflusso dell'umor acqueo a livello trabecolare.
Alle dosi abitualmente utilizzate abbassano il tono oculare del 40-60%

Vengono somministrati per os. All'inizio della terapia ci può essere quindi un marcato aumento della diuresi che tende comunque a ridursi nel tempo.

Effetti avversi: anoressia, disturbi gastrointestinali, affaticabilità, depressione, parestesi, calcoli renali, acidosi metabolica.

Analoghi delle prostaglandine

Latanoprost
Travoprost
Tafluprost
Bimatoprost

Gli analoghi delle PG esplicano la propria attività terapeutica favorendo il deflusso dell'umore acqueo, di conseguenza la pressione intraoculare tende a normalizzarsi.

Tipico effetto collaterale di queste sostanze è l'iperpigmentazione dell'iride. Possono provocare anche visione offuscata, dolore, arrossamento

Il tafluprost grazie a una maggiore tollerabilità, offre migliore adesione alla terapia.

Simpaticomimetici

Brimonidina.
Apraclonidina
Dipivefrina

Sono agonisti selettivi per i recettori α_2
Mimano l'attività dell'adrenalina e della noradrenalina.
Gli agonisti adrenergici α_2 aumentano il deflusso dell'umore acqueo.

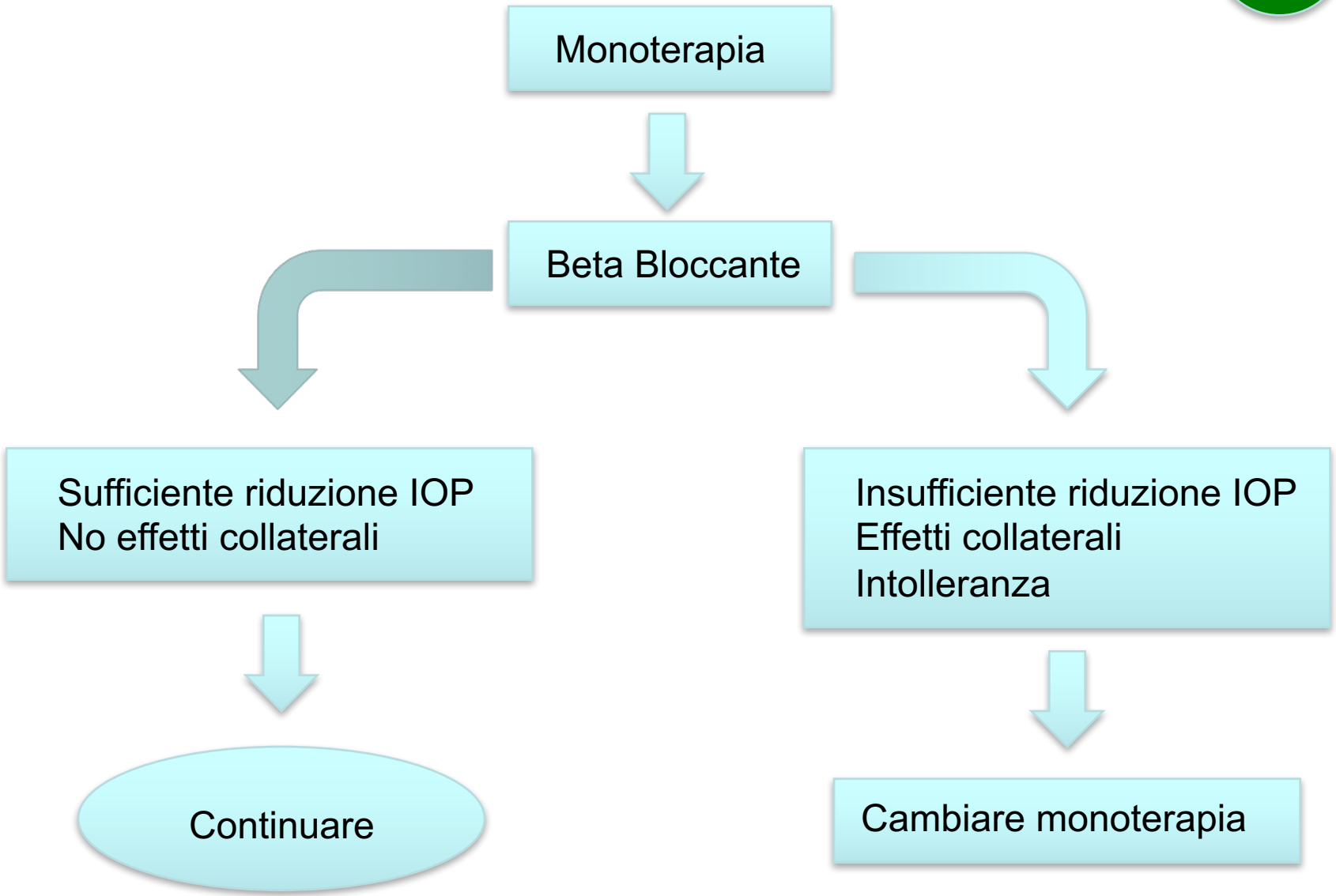
La Brimonidina viene spesso associata al timololo.

La Dipivefrina è un pro-farmaco in grado di attraversare più velocemente la cornea, e di essere attivato, nella camera anteriore dell'occhio, altrettanto rapidamente.

Effetti collaterali: palpitazioni, aritmia, ipertensione, secchezza delle fauci, disturbi gastrointestinali, cefalea, affaticabilità.

Linee Guida

FC



FC

Cambiare monoterapia

Prima scelta
Analoghi prostaglandine
Agonisti alfa-2
Inibitori anidrasi carbonica

Seconda scelta
Pilocarpina
Adrenalina
(con o senza guanetidina)

Se persistono:
- Insufficiente riduzione IOP
- Effetti collaterali

Trattamento combinato:
farmaci in associazione