

RECETTORI α

I recettori α mediano molte azioni importanti delle catecolamine endogene e cioè:

- i recettori α_1 mediano la vasocostrizione
- i recettori α_2 mediano l'inibizione del rilascio di noradrenalina e acetilcolina
- i recettori α_2 mediano l'inibizione della secrezione dell'insulina e l'inibizione della lipolisi
- i recettori α_2 mediano la contrazione nei vasi sanguigni nella pelle e nelle muscose (questi recettori sono preferenzialmente attivati dalla catecolamine endogene mentre i recettori α_1 sono attivati dalla noradrenalina rilasciata dalle terminazioni simpatiche)
- i recettori α_2 mediano l'inibizione a livello centrale del tono simpatico.

Gli effetti più importanti degli antagonisti α_1 e α_2 si esplicano a livello del sistema cardiovascolare. Gli effetti cardiovascolari sono mediati in larga parte dagli effetti degli antagonisti sulle terminazioni nervose simpatiche e dagli effetti a livello del SNC. L'antagonismo nella maggior parte dei casi è di natura competitiva.

EFFETTI CARDIOVASCOLARI DEGLI ANTAGONISTI α_1

Gli antagonisti α_1 bloccano la vasocostrizione indotta dalle catecolamine endogene. La riduzione delle resistenze periferiche porta ad una caduta della pressione sanguigna media. La magnitudo di questo effetto è dipendente dal tono simpatico presente al momento della somministrazione.. Così ci sarà meno ipotensione in un paziente in posizione supina rispetto ad un paziente in posizione eretta. La diminuzione pressoria porta ad una tachicardia riflessa. Gli effetti riflessi risultano aumentati se il farmaco possiede anche azione α_2 antagonista perchè l'antagonismo dei recettori α_2 facilita il rilascio di noradrenalina a livello pre-sinaptico e causa ancor più un effetto tachicardico.

Gli antagonisti α_1 bloccano la vasocostrizione e gli effetti ipertensivi dei simpaticomimeticici esogeni. Per esempio la risposta a fenilefrina è completamente bloccata da un antagonista del recettore α_1 . La risposta pressoria all'epinefrina può trasformarsi in risposta dilatatoria a causa della stimolazione dei recettori β_2 da parte dell'epinefrina.

EFFETTI CARDIOVASCOLARI DEGLI ANTAGONISTI α_2

Gli antagonisti α_2 aumentano il tono simpatico attraverso la loro azione su SNC. Questi antagonisti potenziano il rilascio di noradrenalina dalle terminazioni nervose simpatiche causando l'attivazione dei recettori α_2 a livello della muscolatura liscia vasale ed i recettori β_1 cardiaci . Il risultato finale è un aumento della pressione ed una bradicardia riflessa.

ALTRI EFFETTI DEGLI ANTAGONISTI α

Gli antagonisti α_1 possono bloccare la contrazione di muscolatura liscia non vascolare quale ad esempio quella del trigone e dello sfintere della vescica portando ad una diminuita resistenza del flusso urinario. Farmaci utilizzati nella IPB.

Poiché il blocco dei recettori α_2 causa inibizione della secrezione dell'insulina il blocco di questi recettori facilita il rilascio dell'insulina.

FARMACOLOGIA DELLA FENOSSIBENZAMINA

La fenossibenzamina è un bloccante α irreversibile che blocca sia i recettori α_1 che α_2 . La somministrazione di FB causa una diminuzione delle resistenze periferiche ed una tachicardia riflessa dovuta all'effetto ipotensivo mediato dall'effetto sui barocettori and anche perché blocca i recettori α_2 causando un aumento del rilascio di noradrenalina (vedi sopra). L'ipotensione è particolarmente marcata nel paziente in piedi ed in situazioni di stress, pertanto il maggior effetto collaterali è l'ipotensione posturale. Possono anche presentarsi aritmie. Bisogna ricordare che la fenossibenzamina blocca la risposta pressoria alle catecolamine esogene ed infatti causa la reversione dell'effetto pressorio dell' epinefrina in una risposta depressoria. . La FB inibisce l'uptake delle catecolamine nelle terminazioni nervose e dai siti extraneuronali, inibisce irreversibilmente 5-HT ed anche i recettori dell'istamina ma a dosi più+ late di quelle richieste per il blocco dei recettori alpha. E' un farmaco a lunga durata d'azione (giorni). Essenzialmente utilizzato nel trattamento del feocromocitoma.

FARMACOLOGIA DELLA FENTOLAMINA E DELLA TOLAZOLINA

La fentolamina e la tolazolina sono antagonisti dei recettori α_1 ed α_2 . Pertanto gli effetti sono similia quelli della fenossibenzamina sopra riportati.. Questi farmaci hanno anche un effetto parasimpaticomimetico sull' muscolatura liscia gastrointestinale e sulle secrezioni gastriche. La tossicità è come quella della fenossibenzamina. La fentolamina viene anch'essa usata nel trattamento del feocromocitoma. Viene utilizzata per via intradermica al fine di prevenire la necrosi del derma in caso di stravasamento accidentale di agonisti alfa adrenergici. Viene anche utilizzata per il trattamento delle crisi ipertensive scatenate dalla sospensione rapida della clonidina.

FARMACOLOGIA DELLA PRAZOSINA E DI FARMACI COLLEGATI

La prazosina è il prototipo di una famiglia di antagonisti alfa1 molto potenti e selettivi. Essa ha un'affinità 1000 volte superiore per gli alpha 1 e blocca tutti i sottotipi alfa1 con uguale potenza.. Ha una breve durata d'azione (7-10h). La prazosina causa una diminuzione delle resistenze periferiche ma non un incremento nella frequenza cardiaca (poiché i recettori alpha2 non sono inibiti)..

La terazosina è un analogo strutturale della prazosina con effetti farmacologici simili ma con una durata d'azione intermedia (all'incirca 18h).

La doxazosina è un altro analogo strutturale con effetti farmacologici simili alla prazosina ma con una durata d'azione di 36h. Tra gli effetti collaterali di questo farmaco ricordiamo “ il fenomeno della prima dose”. La prima somministrazione causa una marcata ipotensione posturale e svenimento 30-90 minuti dopo la prima dose o se viene aggiunto un secondo farmaco antiipertensivo ad un paziente già in terapia con uno di questi agenti.. L'ipotensione posturale è un altro effetto avverso. Questo farmaco viene utilizzato nel trattamento dell'ipertensione. Viene utilizzato nella IPB.

La Tamsulosina è un altro alfa1 antagonista con poco effetto sui recettori α 1-B e molto efficace sui recettori alpha 1-A che sono predominanti nella vescica e nella prostata dell'uomo. Viene utilizzato nel trattamento della IPB

USI TERAPEUTICI DEGLI ANTAGONISTI DEI RECETTORI α

- Ipertensione
- Feocromocitoma
- Usati talvolta nei vasospasmi periferici
- IBP per aumentare il flusso dell'urina

TOSSICITA' DEGLI ANTAGONISTI α

- Ipotensione posturale
- Il fenomeno della prima dose con prazosina ed i suoi analoghi
- Tachicardia riflessa in particolare con quegli agenti che bloccano anche i recettori α 2
- Aritmia
- Effetto parasimpaticomimetico (fentolamina e tolazolina).

FARMACI β BLOCCANTI

Poiché le catecolamine hanno un effetto isotropo e cronotropo positivo sul cuore i beta bloccanti ridurranno la contrattilità del miocardio e la frequenza cardiaca. Se il tono simpatico è basso questi farmaci hanno un effetto modesto. Quando invece l'attivazione del sistema simpatico è alta come ad esempio sotto stress o durante l'esercizio fisico i beta bloccanti riducono l'incremento della frequenza cardiaca e diminuiscono l'output cardiaco.. Se vengono bloccati i recettori beta 2 vascolari c'è un aumento delle resistenze totali periferiche. Il flusso sanguigno a tutti gli organi eccetto il cervello viene ridotto. L'uso a lungo termine di queste sostanze comporta una riduzione dell'effetto "desensibilizzazione" il cui meccanismo non è ancora stato chiarito. I beta bloccanti tendono a ridurre le performance ma i beta1 selettivi mostrano una ridotta attività sulle performance. I beta bloccanti hanno effetti importanti sul ritmo e sull'automatismo cardiaco.. Essi riducono il ritmo sinusale, diminuiscono il grado di depolarizzazione da parte di pacemaker ectopici e rallentano la conduzione negli atri e nel nodo atrioventricolare. **I β bloccanti non riducono la pressione nell'individuo sano ma solo nell'individuo iperteso.** Una terapia profilattica con un beta bloccante in pazienti che hanno avuto un infarto del miocardio tende a ridurre la possibilità di un secondo infarto fatale.

EFFETTI POLMONARI DEI β BLOCCANTI

I β bloccanti di solito hanno poco effetto sulla funzione polmonare nell'individuo sano ma possono causare una broncocostrizione fatale in individui asmatici. Sebbene i β 1 selettivi hanno meno possibilità di causare effetti polmonari in pazienti asmatici questi farmaci dovrebbero essere usati con grande precauzione se non evitati in pazienti con malattie broncospastiche.

EFFETTI METABOLICI DEI β BLOCCANTI

Le catecolamine promuovono la glicogenolisi e mobilizzano il glucosio in risposta all'ipoglicemia. I beta antagonisti non selettivi interferiscono con il recupero dall'ipoglicemia nei pazienti diabetici insulino-dipendenti e pertanto devono essere usati con estrema cautela in questi pazienti o comunque preferire un antagonista β 1 selettivo.

FARMACOLOGIA DEI β BLOCCANTI NON SELETTIVI

Il **propranololo** dopo somministrazione orale è completamente assorbito ma è soggetto al fenomeno del primo passaggio nel fegato. Il grado di clearance da parte del fegato varia enormemente da paziente a paziente con una massima variazione in contrazione plasmatiche di 20 volte dopo somministrazione orale. Questo causa ovvi problemi in pazienti con problemi epatici. Il 90% del propranololo è legato alle proteine plasmatiche pertanto quando viene utilizzato come agente antiipertensivo la sua azione diventa evidente dopo molte settimane di somministrazione. Il propranololo non può essere sospeso repentinamente dopo somministrazione cronica in quanto può precipitare una sindrome da sospensione. Tra gli effetti collaterali ricordiamo problemi gastrointestinali, a livello di SNC (incubi, insonnia e depressione).

Il **Nadololo** è un β bloccante non selettivo a lunga durata d'azione. Il nadololo viene assorbito incompletamente dal tratto gastrointestinale ma la variabilità nell'assorbimento tra individui è minore di quella del propranololo. Non viene metabolizzato in maniera estensiva ed è escreto nelle urine pertanto in caso di malattie renali è controindicato (accumulo). Poiché il nadololo è poco liposolubile presenta meno effetti a livello del SNC.

Il **Timololo** è un non selettivo a breve durata d'azione. E' ben assorbito nel tratto gastrointestinale ed è soggetto in maniera moderata al fenomeno del primo passaggio. Viene metabolizzato dal fegato e solo una piccola frazione viene secreta nelle urine. Il timololo viene utilizzato ne glaucoma per ridurre la sintesi dell'umor vitreo. Va ricordato che la forma oculare del timololo viene ben assorbita dalla circolazione ed effetti negativi possono presentarsi in pazienti asmatici o cardiopatici.

Il **labetalolo** è un β bloccante che ha anche azione α_1 anatgonista . Esso inibisce anche l'uptake della noradrenalina. Il suo profilo farmacocinetico è molto simile a quello del propranololo. E' utilizzato nel trattamento del feocromocitoma e nelle terapie antiipertensive di emergenza. In tali terapie viene sfruttato il suo effetto α_1 antagonista che promuove vasodilatazione e ipotensione mentre il suo effetto β_1 riduce la tachicardia riflessa.

FARMACOLOGIA DEGLI ANTAGONISTI BETA SELETTIVI

Il **Metoprololo** è una antagonista β_1 selettivo con un profilo farmacocinetico simile al propranololo.

L'**Atenololo** è un antagonista β_1 selettivo ed è un farmaco poco liposolubile. Circa metà della sua dose orale non viene assorbita ma la quantità assorbita raggiunge tutta la circolazione (cioè non c'è il fenomeno del primo passaggio nel fegato). Pertanto le concentrazioni plasmatiche non variano molto da paziente a paziente. Viene escreto intatto nelle urine ed ha una più lunga durata del metoprololo.

Esistono una serie di nuove molecole che hanno meccanismi d'azione simili quali il neбивololo, il bisprolole ed il betaxolo.

EFFETTI TOSSICI DEI BETA BLOCCANTI

- Aritmia
- Broncocostrizione in particolare in pazienti asmatici
- SNC: disturbi del sonno e depressione
- Effetti metabolici: ritardato recupero dall'ipoglicemia in pazienti insulino-dipendenti

I pazienti che hanno una ridotta funzionalità cardiaca hanno alti livelli di attivazione simpatica del cuore in modo da sopperire alla ridotta performance cardiaca. In questi pazienti i β bloccanti possono causare un attacco cardiaco. Infatti una volta l'uso dei beta bloccanti nell'insufficienza cardiaca era sconsigliata. Comunque i β bloccanti sono correntemente utilizzati per il trattamento dell'insufficienza cardiaca media a moderata. In particolare il metoprololo sembra essere il più efficace in terapia.

USO TERAPEUTICO DEI β BLOCCANTI

- Utilizzati come anti-ipertensivi specialmente nei casi lievi dove hanno meno probabilità di causare ipotensione posturale.
- Nel trattamento dell'ischemia cardiaca
- Nell'angina i beta bloccanti riducono il lavoro cardiaco ed il consumo di ossigeno riducendo così la frequenza degli attacchi anginosi
- I β bloccanti non selettivi sono utilizzati cronicamente nella prevenzione dell'infarto del miocardio in pazienti sopravvissuti ad un primo infarto.
- I β bloccanti sono antiaritmici
- Riducono la sintesi dell'umor acqueo (glaucoma)
- Molti sintomi dell'ipertiroidismo sono legati ad un'attivazione del sistema simpatico. I β bloccanti riducono questi sintomi.
- I β bloccanti sono utili nella profilassi dell'emigrania ma non nel trattamento