

# Farmaci attivi sulla neurotrasmissione ADRENERGICA

- **Il sistema simpatico modula importanti funzioni:**
  - ✓ **Attività cardiaca**
  - ✓ **Pressione sanguigna**
  - ✓ **Sistema respiratorio**
- **Agonisti ed antagonisti adrenergici hanno grande importanza terapeutica.**

# Chimica delle catecolammine

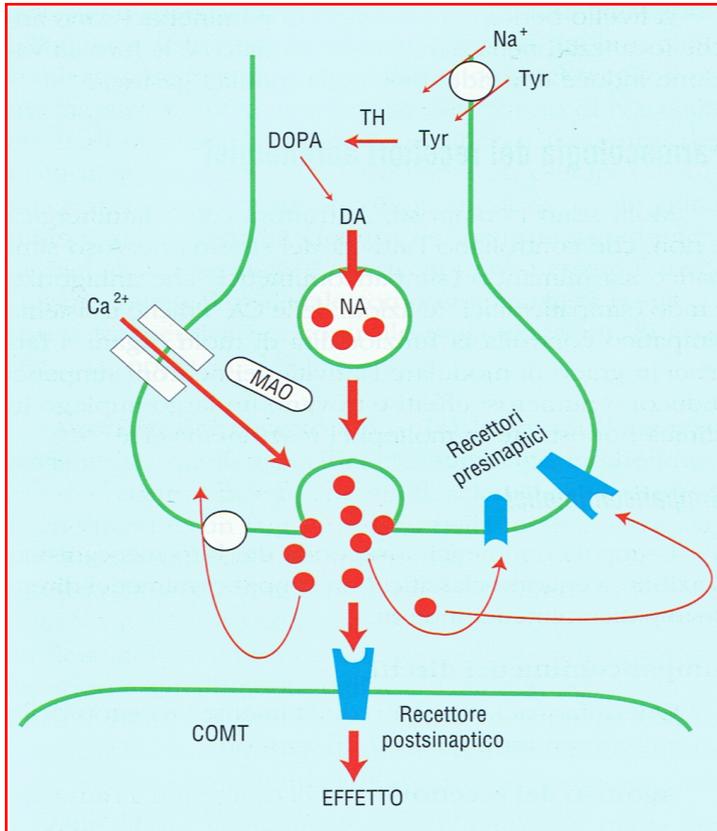


Fig. 2.19. – Sintesi, liberazione, ricaptazione e degradazione della noradrenalina dal neurone adrenergico.

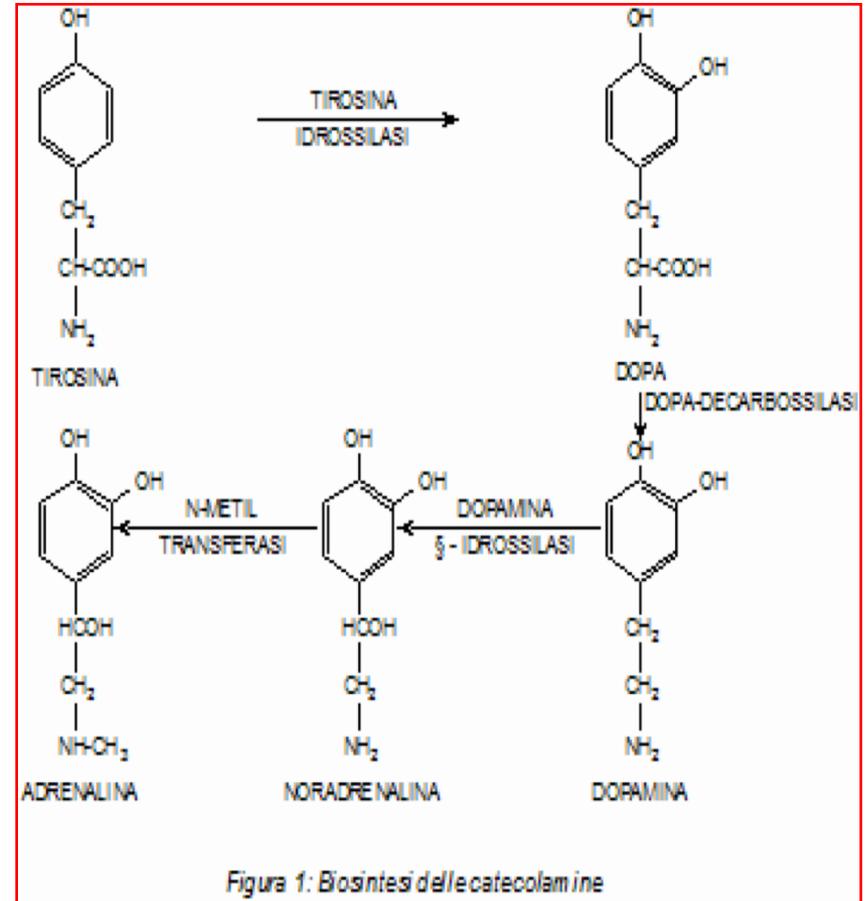


Figura 1: Biosintesi delle catecolammine

## Trasmissione adrenergica

1. La nor-adrenalina (NA) viene sintetizzata nel citosol dei neuroni adrenergici. La sintesi avviene in più stadi; il precursore è l'aminoacido tirosina. L'alfa-metil-tirosina è un inibitore competitivo della tirosina idrossilasi (*usato nel feocromocitoma inoperabile - tumore delle cellule cromaffini deputate a sintetizzare ed accumulare catecolamine*).
2. La NA viene trasportata all'interno di vescicole (granuli cromaffini), insieme a ATP (co-trasmittitore). *Il trasportatore viene inibito dall'alcaloide vegetale reserpina, che determina deplezione dei depositi di NA (e altre catecolamine): inibendo il trasporto, la NA rimane nel citoplasma dove viene metabolizzata dalle monoaminossidasi (MAO)*

3. L'arrivo di un impulso nervoso provoca il rilascio di NA dalla terminazione nervosa, processo  $\text{Ca}^{++}$ -dipendente. *Il rilascio di NA dalle vescicole è inibito dalla guanetidina.*
4. La NA rilasciata interagisce con i recettori **post-sinaptici** e **pre-sinaptici**.
5. **La fine del segnale di trasmissione è determinata dalla ri-captazione di NA all'interno dei neuroni (fino 80%).** NA viene trasportata all'interno dei neuroni da un trasportatore definito ***uptake 1*** (trasportatore ad alta affinità). Esiste anche un trasportatore nelle cellule non neuronali (***uptake 2, a bassa affinità***). Diversi farmaci inibiscono l'uptake 1 (antidepressivi triciclici, cocaina). Una parte della NA viene metabolizzata nello spazio intersinaptico dalle catecol-O-metiltrasferasi (**COMT**)

I trasportatori di NA e ADR utilizzano come 'motore' il gradiente di  $\text{Na}^+$  generato dalla  $\text{Na}^+, \text{K}^+$  ATP-asi.

Gli antidepressivi triciclici e la cocaina si legano al trasportatore, bloccandolo.

- Nel citoplasma, la NA in parte viene immagazzinata nelle vescicole pronta per essere riutilizzata ed una parte viene metabolizzata e inattivata da enzimi denominati MAO (Mono Amino Ossidasi). Le MAO metabolizzano anche altre ammine neurotrasmettitorici (dopamina, serotonina, adrenalina). I farmaci inibitori delle MAO potenziano la trasmissione amminergica (antidepressivi I-MAO).

# Localizzazione dei recettori $\alpha_1$

PRINCIPALE LOCALIZZAZIONE	RISPOSTA
Muscolatura liscia vascolare	contrazione
Muscolatura liscia genitourinaria	contrazione
Muscolatura liscia gastrointestinale	rilasciamento
Cuore	Aumento della forza di contrazione, tachicardia, aritmie
Fegato	Glicogenolisi, gluconeogenesi
Muscolatura radiale dell'iride	Contrazione

**SONO ACCOPPIATI A PROTEINA G STIMOLATORIA, ATTIVANO LA FOSFOLIPASI C CHE PROMUOVE UN INCREMENTO INTRACELLULARE DI  $Ca^{++}$**

# Localizzazione dei recettori $\alpha_2$

PRINCIPALE LOCALIZZAZIONE	RISPOSTA
Terminazione nervose	Riduzione del rilascio di neurotrasmettitori
Muscolatura liscia vascolare	Contrazione (postsinaptici)/ rilasciamento (presinaptici)
Isole di Langherans	Riduzione secrezione insulina
Piastrine	Aggregazione

**SONO ACCOPPIATI A PROTEINA G INIBITORIA, MODULANDO IN SENSO NEGATIVO L'ATTIVITA DELL'ADENILATO CLICLASI, OSTACOLANDO LA FORMAZIONE DI AMPc E DI CONSEGUENZA L'INGRESSO DEL Ca<sup>++</sup>**

# Localizzazione dei recettori $\beta_1$

PRINCIPALE LOCALIZZAZIONE	RISPOSTA
Cuore	Aumento della forza di contrazione, tachicardia, aritmie
Cellule iuxtaglomerulari	Aumento della secrezione di renina

# Localizzazione dei recettori $\beta_2$

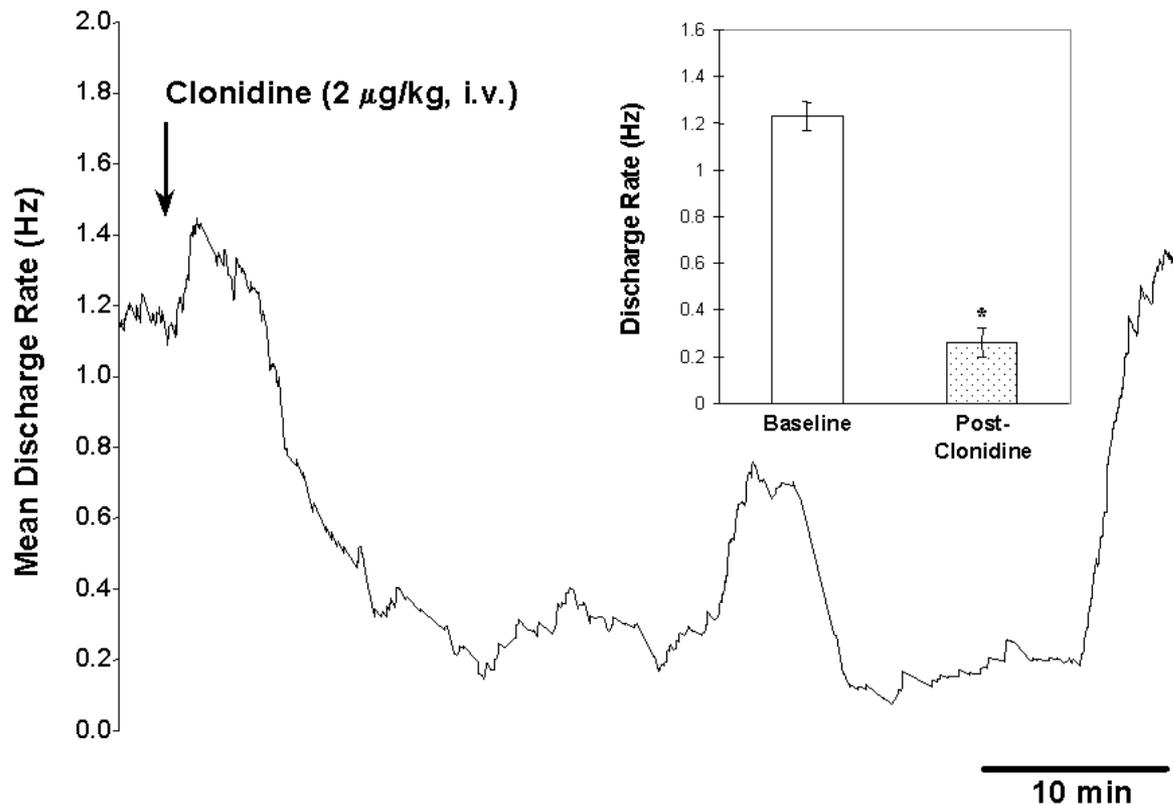
PRINCIPALE LOCALIZZAZIONE	RISPOSTA
Muscolature lisce (tutte)	Rilasciamento
Muscolatura scheletrica	Glicogenolisi, captazione $K^+$
Fegato	Glicogenolisi, gluconeogenesi

**TUTTI I RECETTORI  $\beta$  PROMUOVONO L'ATTIVAZIONE DELL'ADENILATO CICLASI CHE A SUA VOLTA ATTIVA SPECIFICHE FOSFOCHINASI CELLULARI PROMUOVENDO EVENTI POST-SINAPTICI DIFFERENTI**

- Nel SNA i recettori  $\alpha_2$  sono **principalmente** pre-sinaptici; la loro stimolazione determina diminuzione del rilascio di NA dalle terminazioni simpatiche (apertura dei canali  $K^+$   $\Rightarrow$  iperpolarizzazione  $\Rightarrow$  diminuita suscettibilità allo stimolo depolarizzante).

Nel SNC, gli  $\alpha_2$  recettori sono anche post-sinaptici, localizzati sui corpi cellulari dei neuroni adrenergici

**La clonidina, un agonista  $\alpha_2$ , causa l'inibizione della frequenza di scarica dei neuroni adrenergici.**



## I recettori $\beta$ -adrenergici

- I recettori  $\beta_1$  sono localizzati principalmente nel cuore, i  $\beta_2$  nella muscolatura liscia dei vasi, dei bronchi e di altri organi, *i  $\beta_3$  nel tessuto adiposo*.
- Tutti i recettori  $\beta$  sono accoppiati a proteine Gs; la loro stimolazione attiva l'adenilato ciclasi.
- La stimolazione dei recettori  $\beta_1$  cardiaci determina: aumento della forza di contrazione, della frequenza, della velocità di conduzione e dell'eccitabilità  $\Rightarrow$  uso dei  $\beta_1$  agonisti selettivi nell'insufficienza cardiaca.

## Riduzione della risposta a seguito di trattamenti protratti con agonisti

- La somministrazione cronica di agonisti  $\beta$  provoca tolleranza (diminuzione della risposta). La tolleranza rappresenta un serio problema terapeutico.
- La tolleranza è dovuta a tre meccanismi, che hanno cinetiche diverse e dipendono tutti dalla **fosforilazione del recettore**.

**La tachifilassi** è invece legata ad una diminuzione della risposta senza interferenza diretta con i recettori (meccanismi postsinaptici). In seguito alla riduzione della sintesi dei neurotrasmettitori (esaurimento delle riserve sinaptiche del neurotrasmettitore)

1. Meccanismi di tolleranza rapida (secondi-minuti):

- ✓ **Riduzione dell'affinità per l'agonista e riduzione della capacità del complesso agonista-recettore di attivare la proteina G:** la fosforilazione del recettore su particolari aminoacidi intracellulari provoca diminuzione dell'affinità per il ligando. Inoltre, una proteina, la  $\beta$ -arrestina, si lega al recettore fosforilato impedendo l'interazione recettore-proteine G.
- ✓ Il recettore può essere fosforilato da:
  - una chinasi specifica ( $\beta$ ARK,  *$\beta$ -Adrenergic Receptor Kinase*), che fosforila solo il recettore occupato dall'agonista  $\Rightarrow$  è il legame agonista –recettore a innescare la desensitizzazione  $\Rightarrow$  **desensitizzazione omologa**;
  - la fosforilazione del recettore può essere causata da altri trasmettitori, in grado di attivare PKA o PKC  $\Rightarrow$  **desensitizzazione eterologa**.

- **Down-regulation rapida.** Il recettore fosforilato, legato alla  $\beta$ -arrestina, viene 'internalizzato' con un processo di endocitosi  $\Rightarrow$  riduzione del numero di recettori sulla membrana. Il recettore internalizzato può essere defosforilato (da una fosfatasi) e ritornare sulla membrana (riciclo o turn-over) oppure essere degradato dalle proteasi.
- In ogni cellula vi è una quota di recettori internalizzati (pool intracellulare) che può ritornare sulla membrana in assenza di agonista.
- **Down-regulation tardiva.** Determina la riduzione a lungo termine dei recettori. E' causata da un aumento della degradazione del recettore e/o da una diminuzione della sua sintesi.

# Distribuzione e funzione dei recettori $\alpha_1$

## MUSCOLATURA LISCIA VASALE

arteriole e vene

contrazione

## MUSCOLATURA LISCIA ORGANI

stomaco

rilassamento

intestino: pareti

rilassamento

sfinteri

contrazione

tratto genito-urinario

contrazione

## CUORE

contrazione

## OCCHIO

muscolo radiale dell'iride

contrazione

## FEGATO

glicogenolisi

gluconeogenesi

## Distribuzione e funzione dei Recettori $\alpha_2$

### **TERMINALI NERVOSI**

**catecolaminergici  
gangli intramurali  
dello stomaco**

**inibizione liberazione NA  
inibizione liberazione ACh**

**arteriole:  
coronarie, pelle e mucose,  
renali**

**contrazione**

### **MUSCOLATURA LISCIA ORGANI**

**stomaco  
intestino**

**rilassamento  
rilassamento**

### **RENE**

**tubuli prossimali**

**diminuzione escrezione  $\text{Na}^+$ ,  $\text{k}^+$ ,  $\text{Cl}^-$**

### **PANCREAS CELLULE $\beta$**

**diminuzione secrezione insulina**

### **PIASTRINE**

**aggregazione**

# Distribuzione e funzione dei recettori $\beta_1$

## CUORE

Nodo SA

**aumento di frequenza**

Atrio

**aumento della contrattilità**

Nodo AV

**aumento della velocità di conduzione**

**aumento dell'automatismo**

Hiss-Purkinje

**aumento della velocità di conduzione**

**aumento dell'automatismo**

Ventricolo

**aumento della contrattilità**

**aumento della velocità di conduzione**

**aumento dell'automatismo**

## RENE

Apparato  
juxta-glomerulare

**aumento della secrezione di renina**

# Distribuzione e funzione dei recettori $\beta_2$

## VASI

**arteriole: coronarie**

**muscoli scheletrici**

**polmonari**

**renali**

**gastrointestinali**

**vasodilatazione**

## MUSCOLATURA SCHELETRICA

**glicogenolisi**

## MUSCOLATURE LISCE ORGANI

**stomaco**

**intestino**

**bronchi**

**tratto genito-urinario**

**rilassamento**

**glicogenolisi  
gluconeogenesi**

## FEGATO

Recettori  $\beta_3$  sono distribuiti nel tessuto adiposo e determinano LIPOLISI

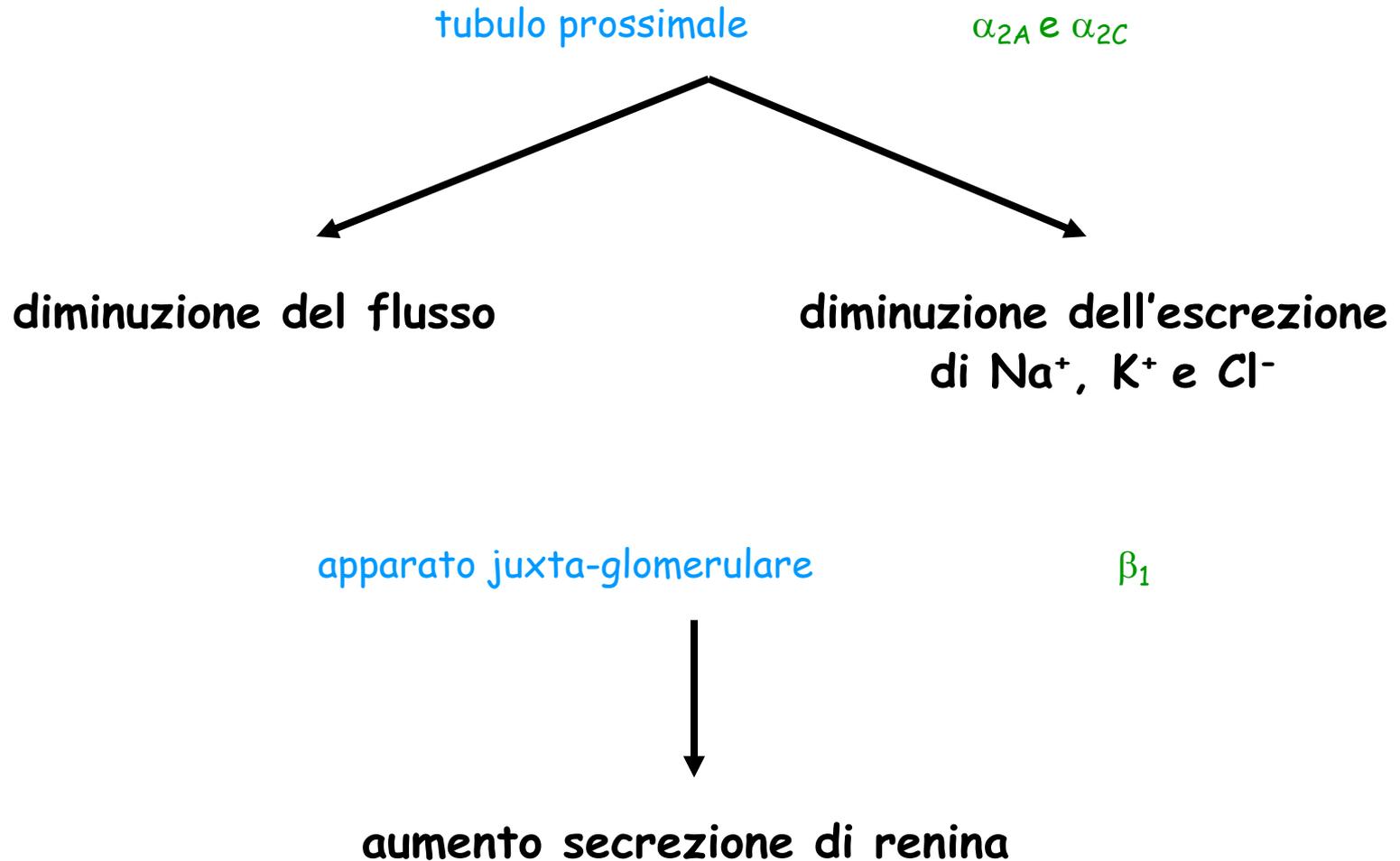
# Effetti delle catecolamine sui vasi

variano a seconda dei distretti e sono mediati dai recettori:

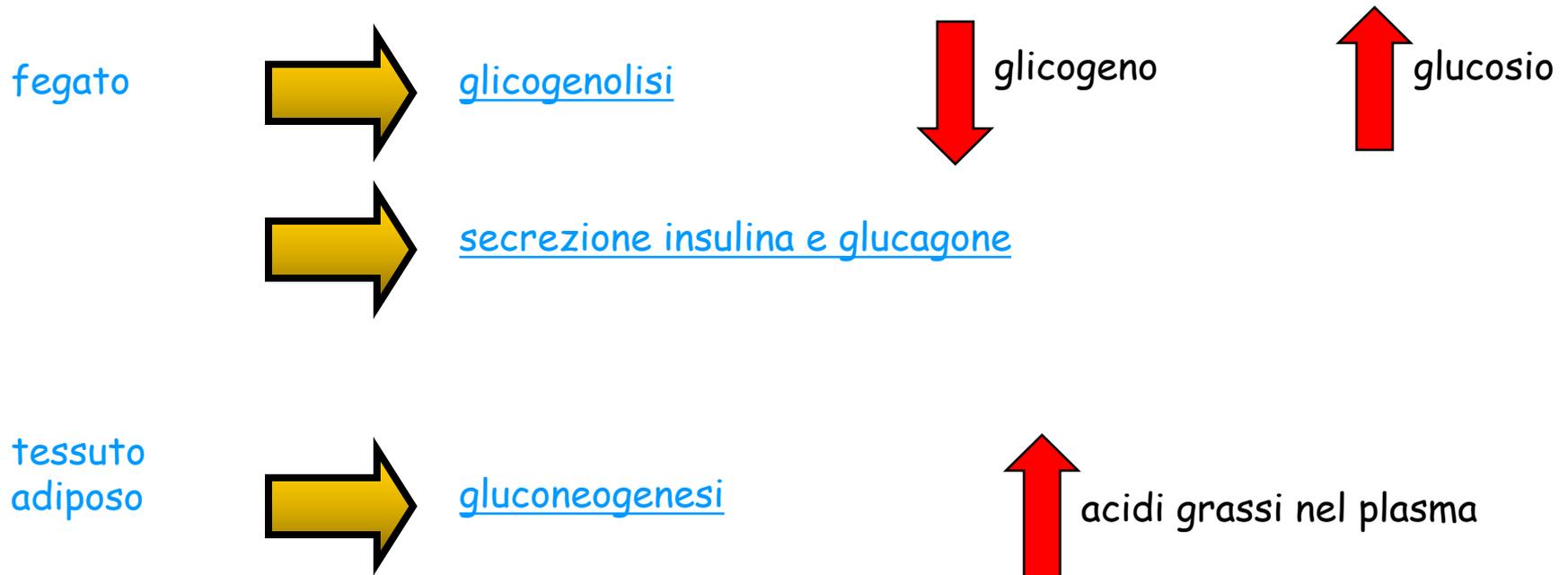
$a_1$ ,  $a_{2A}$  e  $b_2$

distretto cutaneo:	vasocostrizione	$a_1$ giunzionali $a_{2A}$ extragiunzionali
muscoli scheletrici:	vasodilatazione	$b_2$
rene:	vasocostrizione	$a_1$ e $a_{2A}$
distretto splacnico:	vasodilatazione	$b_2$
distretto polmonare:	vasocostrizione	$b_2$

# effetti renali delle catecolamine



# effetti metabolici delle catecolamine



# Agonisti adrenergici

$\alpha 1$

$\alpha 2$

$\beta 1$

$\beta 2$

adrenalina

noradrenalina

metossamina

isoprenalina

fenilefrina

clonidina

dobutamina

clenbuterolo

# **Farmaci simpaticomimetici(adrenomimetici adrenergici) ad azione diretta**

**Farmaci simpaticomimetici a struttura catecolica:**

**Dobutamina –Adrenalina e Noradrenalina**

**Farmaci simpaticomimetici a struttura non catecolica:**

**Fenilefrina, Clonidina**

**Clenbuterolo, Salbutamolo, Terbutalina**

# Adrenalina

- ❑ Fiale 1mg/ml  $\Rightarrow$  ADRENALINA<sup>®</sup>
- ❑ Catecolamina endogena agonista  $\alpha$  e  $\beta$  adrenergico non selettivo
- ❑ Effetti cardiovascolari:
  - vasocostrittore arteriolare e venoso
  - azione inotropica e cronotropica positiva
  - $\uparrow\uparrow$  del consumo miocardico di ossigeno
  - $\uparrow\uparrow$  della pressione arteriosa sistolica e differenziale
  - $\uparrow\uparrow$  resistenze arteriose e venose polmonari
- ❑ Effetti polmonari: potente broncodilatatore
- ❑ Effetti metabolici:  $\uparrow\uparrow$  glicemia,  $\uparrow\uparrow$  consumo di ossigeno
- ❑ Effetto antagonista all'Istamina

# Adrenalina

## FARMACOCINETICA

- Emivita: 1-2 minuti
- Onset time: 1-2 minuti
- Durata d'azione: 2-5 minuti
- Risposta renale: 20-30 minuti
- Metabolismo: fegato (MAO e COMT)
- Eliminazione: renale

# Adrenalina

## INDICAZIONI D'IMPIEGO:

- Arresto cardiaco
- Anafilassi

## CONTROINDICAZIONI:

### Assolute:

- Ipersensibilità al farmaco

### Relative:

- Ipertensione
- Ipertiroidismo
- Malattie vascolari occlusive
- Diabete mellito
- Feocromocitoma
- Uso di  $\beta$  bloccanti
- Gravidanza a termine

# Noradrenalina

- ❑ Fiale 2 mg/ml ⇒ NORADRENALINA TARTRATO<sup>®</sup>
- ❑ Agonista dei rec.  $\alpha$  e  $\beta$  adrenergici

## farmacocinetica

- Eliminazione: epatica
- Onset time e durata d'azione: 1-2 minuti

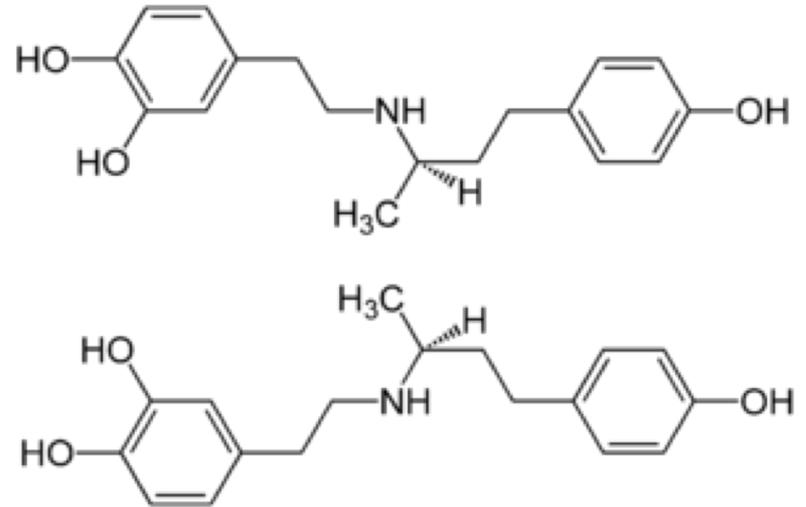
## INDICAZIONI D'IMPIEGO:

- Shock cardiogeno
- Shock settico
- Arresto cardiaco

## CONTROINDICAZIONI:

- Trombosi arteriosa
- Ipercapnia e/o ipossia grave

# Dobutamina



Catecolamina sintetica (miscela racemica l'enantiomero (-) presenta attività  $\alpha_1$  e  $\beta_1$  agonista, l'enantiomero (+) antagonista per gli  $\alpha_1$  e agonista  $\beta_1$  (10 volte maggiore del (-)).

Agente simpaticomimetico sintetico selettivo sui recettori  $\beta_1$ .

Ha potente attività inotropica positiva e lieve attività cronotropica positiva (la minor stimolazione della frequenza e quindi minor consumo di O<sub>2</sub> la rende più idonea della dopamina nel trattamento dell'insufficienza congestizia acuta grave).

# Dobutamina

## Farmacinetica

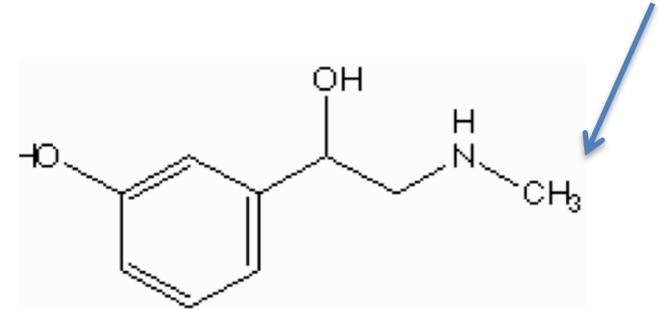
- Emivita: 2 minuti
- Onset time: 1-2 minuti
- Massima azione dopo la somministrazione: 10 minuti
- Durata azione: non superiore a 10 minuti
- Metabolismo: fegato ed in altri tessuti (COMT e glicuronazione per i 2/3 di una dose)
- Escrezione sotto forma di metaboliti urinari entro 48 ore

# Farmaci simpaticomimetici a struttura non catecolica:

Fenilefrina, (Clonidina, Xilazina, Detomidina, Medetomidina)

Clenbuterolo, Salbutamolo, Terbutalina

## FENILEFRINA



Amina non catecolica agonista  $\alpha$  1 (sostituzione sul gruppo amminico H vs CH<sub>3</sub> della catena etilaminica (selettività beta). Ha durata d'azione più prolungata per l'assenza di un ossidrilico (OH) dell'anello benzenico ma meno potente dell'adrenalina.

Ipertensivo per intensa vasocostrizione se somministrato per via parenterale.

Principale uso: decongestionante per uso topico  
midriatico in oftalmologia

# Farmaci simpaticomimetici a struttura non catecolica:

Fenilefrina, (**Clonidina**, Xilazina, Detomidina, Medetomidina)

**Clenbuterolo**, Salbutamolo, Terbutalina

$\alpha_2$  agonista impiegato nella terapia dell'ipertensione arteriosa.

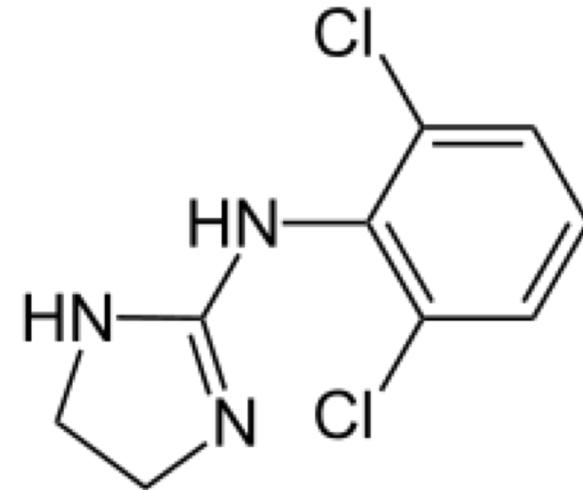
Azione legata alla interazione con i recettori  $\alpha_2$  postsinaptici localizzati nei centri di controllo cardiovascolare del SNC (nucleo del tratto solitario).

La loro attivazione sopprime il tono simpatico, prevale quindi il tono parasimpatico determinando ipotensione e bradicardia.

La somministrazione endovenosa determina in una prima fase ipertensione transitoria ( $\alpha_1$  e  $\alpha_2$  postinaptici).

L'attivazione dei recettori  $\alpha_2$  presinaptici centrali è responsabile delle proprietà sedative della clonidina e della **Xilazina, Detomidina, Medetomidina**.

## CLONIDINA

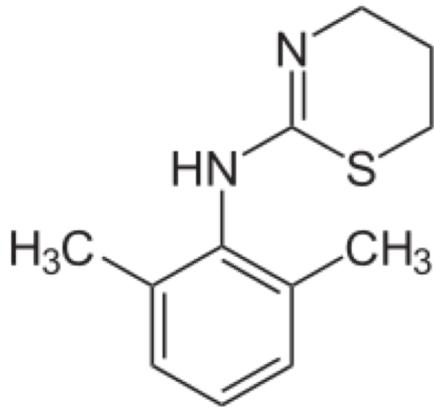


# Farmaci simpaticomimetici a struttura non catecolica:

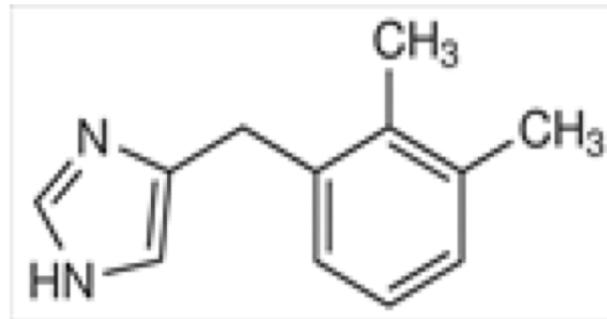
Fenilefrina, (Clonidina, **Xilazina**, **Detomidina**, **Medetomidina**)

Clenbuterolo, Salbutamolo, Terbutalina

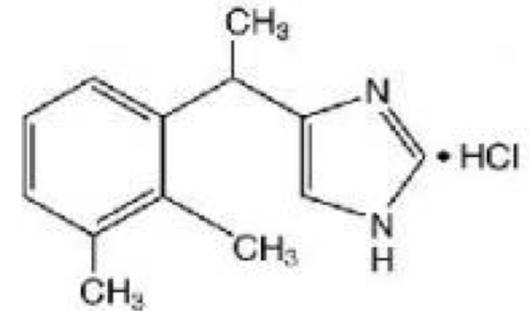
**Xilazina**



**Detomidina**



**Medetomidina**



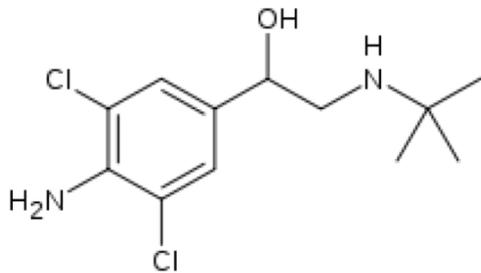
Impiegati in Medicina Veterinaria come  
SEDATIVI, ANALGESISI

# Farmaci simpaticomimetici a struttura non catecolica:

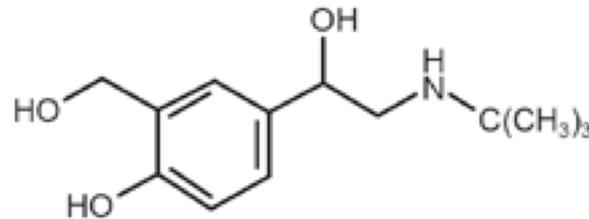
Fenilefrina, (Clonidina, Xilazina, Detomidina, Medetomidina)

**Clenbuterolo, Salbutamolo, Terbutalina**

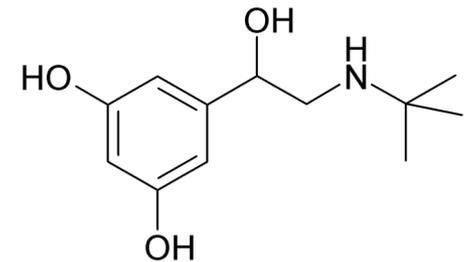
## Clenbuterolo



## Salbutamolo,



## Terbutalina



Sono simpaticomimetici agonisti selettivi recettore  $\beta_2$  .

Rispetto alle catecolamine classiche (isoprenalina) sono ridotti gli effetti collaterali indesiderati legati all'attivazione dei recettori  $\beta_1$  cardiaci.

# Farmaci simpaticomimetici a struttura non catecolica:

Fenilefrina, (Clonidina, Xilazina, Detomidina, Medetomidina)

**Clenbuterolo, Salbutamolo, Terbutalina**

In medicina veterinaria il clenbuterolo trova impegno in numerose patologie dell'apparato polmonare del cavallo (malattia polmonare ostruttiva cronica COPD). Come tocolitico nel bovino.

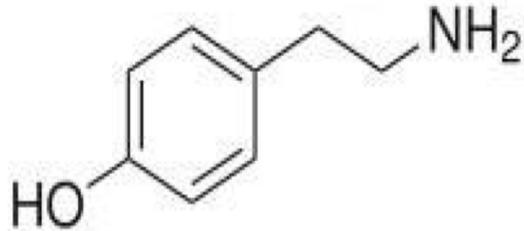
Nella muscolatura striata sono presenti recettori  $\beta_2$  la cui attivazione promuove un effetto che indirizza il metabolismo dei principi attivi assunti con la dieta verso la sintesi proteica muscolare piuttosto che verso la sintesi di grasso di deposito. Questo effetto è coadiuvato dalla vasodilatazione  $\beta_2$  mediata. Tale effetto si consegue con trattamenti cronici e dosaggi 10 – 20 volte a quelle impiegate per il trattamento terapeutico.

# Farmaci simpaticomimetici ad azione indiretta

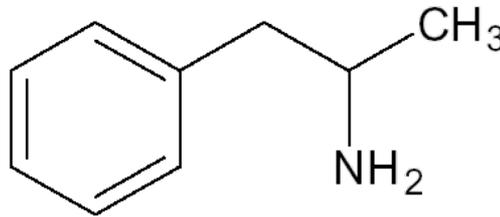
Farmaci che per la loro somiglianza alle catecolamine endogene, penetrano all'interno del terminale nervoso utilizzando l'**uptake1 (ad alta affinità)** si localizzano nelle vescicole determinando l'estrusione della NA .

**Tiramina, anfetamina, efedrina, fenilpropanolamina**; cocaina e antidepressivi triciclici (Farmaci che modulano i meccanismi di interruzione del segnale)

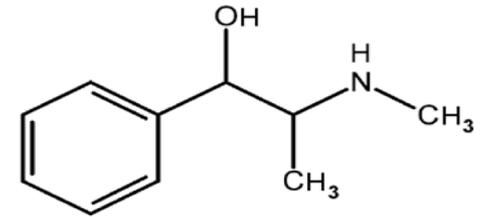
## Tiramina



## Anfetamina



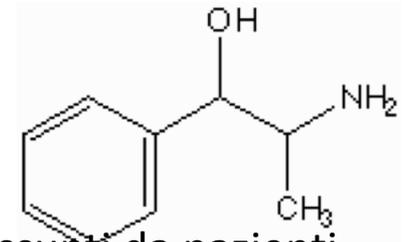
## Efedrina



Ephedrine (C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>NO)  
Image by Erowid, © 2001 Erowid.org



## Fenilpropanolamina

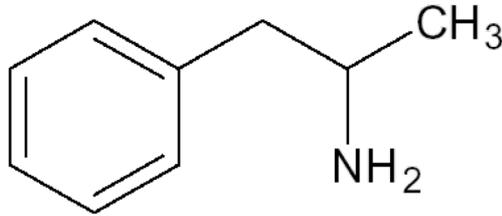


La Tiramina è un'ammina biogena (nell'organismo come prodotto del metabolismo della Tirosina) e non ha alcun impiego terapeutico.

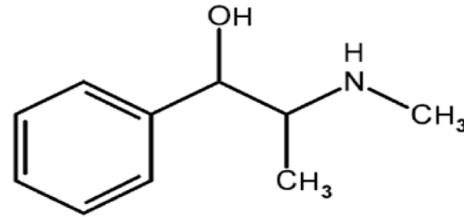
I formaggi stagionati possono contenere concentrazioni elevate e se assunti da pazienti trattati con farmaci anti MAO. Nel cane nei casi di ipoadrenocorticismo con grave carenza dopaminergica

# Farmaci simpaticomimetici ad azione indiretta

## Anfetamina

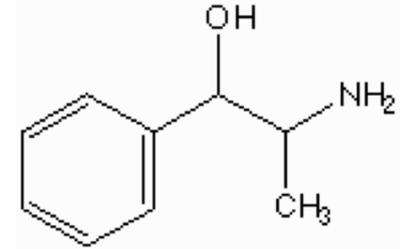


## Efedrina



Ephedrine (C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>NO)  
Image by Erowid, © 2001 Erowid.org

## Fenilpropanolamina



L'anfetamina è un potente liberatore di noradrenalina dalle fibre nervose Noradrenergiche del SNA e grazie alla presenza del metile che lo rende liposolubile questo effetto è particolarmente pronunciato nel SNC.

Nel SNC provoca la liberazione di ammine endogene quali dopamina e 5-HT

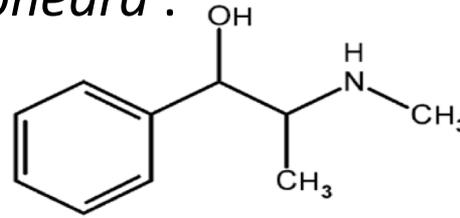
L'anfetamina inoltre limita l'*uptake 1* della NA nel terminale assonico potenziandone ulteriormente gli effetti.

In veterinaria uso limitato.

# Farmaci simpaticomimetici ad azione mista

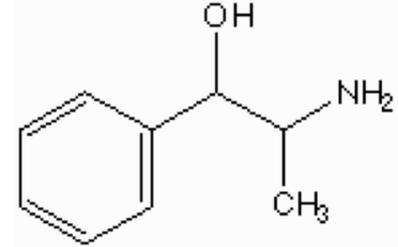
L'efedrina è un alcaloide estratto da Piante del genere *Ephedra*. L'assenza degli - OH sull'anello aromatico e dei due gruppi metilici ne giustifica la durata d'azione e gli effetti Centrali.

## Efedrina



Ephedrine (C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>NO)  
Image by Erowid, © 2001 Erowid.org

## Fenilpropanolamina



Il meccanismo d'azione è definito misto – promuove la liberazione della NA – **azione recettoriale non selettiva sugli  $\alpha$  e  $\beta$**

In Medicina Veterinaria viene impiegata raramente.

Nelle sindromi respiratorie ostruttive; per applicazioni topiche come decongestionante delle mucose.



# Farmaci che modulano i meccanismi di interruzione del segnale

Farmaci in grado di modulare la funzione neuronale adrenergica interferendo con i meccanismi catabolici e di ricaptazione . Azione che si manifesta con potenziamento e prolungamento degli effetti delle monoamine.

**Antidepressivi triciclici:** Doxepina, Iprindolo, imipramina amitriptilina ecc

**Cocaina**

**Inibitori delle MAO (per azione sulla Na<sup>+</sup>K<sup>+</sup> ATPasi) :**  
Iproniazide, Isoniazide ecc

# Farmaci simpaticolitici recettoriali e neuronali

I farmaci che bloccano o inibiscono gli effetti delle ammine simpaticomimetiche si dividono in due gruppi:

a) Farmaci antagonisti dei recettori adrenergici o simpaticolitici

Antagonisti dei recettori  $\alpha$

Antagonisti dei recettori  $\beta$

b) Farmaci agenti di blocco neuronale adrenergico o antiadrenergici

# Antagonisti adrenergici

$\alpha 1$

$\alpha 2$

$\beta 1$

$\beta 2$

labetololo

fenossibenzamina

propranololo

prazosina

yoimbina

atenololo

butoxamina

# Farmaci antagonisti dei recettori $\alpha$ -adrenergici

I farmaci antagonisti dei recettori  $\alpha$ -adrenergici sono strutturalmente molto eterogenei le principali classi chimiche sono:

Antagonisti  $\alpha$ -adrenergici non selettivi (**fenossibenzamina**)

Antagonisti  $\alpha_1$ -adrenergici selettivo (**prazosina**)

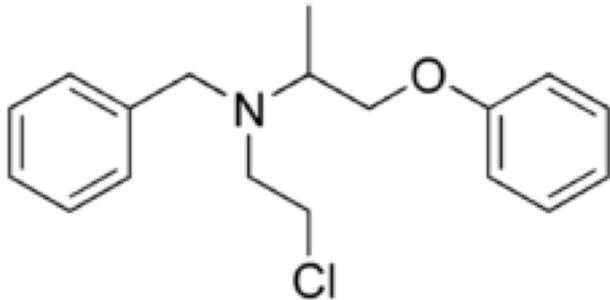
Antagonisti  $\alpha_2$ -adrenergici selettivo (**Yoimbina**)

Altri farmaci con effetti  $\alpha$ -adrenergico antagonisti (**clorpromazina e aloperidolo**)

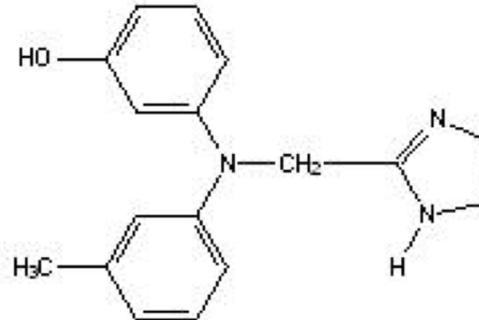
# Farmaci antagonisti dei recettori $\alpha$ -adrenergici

Antagonisti  $\alpha$ -adrenergici non selettivi

**Fenossibenzamina,**



**Fentolamina**



La fenossibenzamina è una aloalchilamina (derivato imidazolinico) che promuove effetti di blocco  $\alpha_1$ - e  $\alpha_2$ -adrenergici. Inoltre ha attività anticolinergica ed antiserotoninergiche. Gli effetti sono di lunga durata – legame covalente.

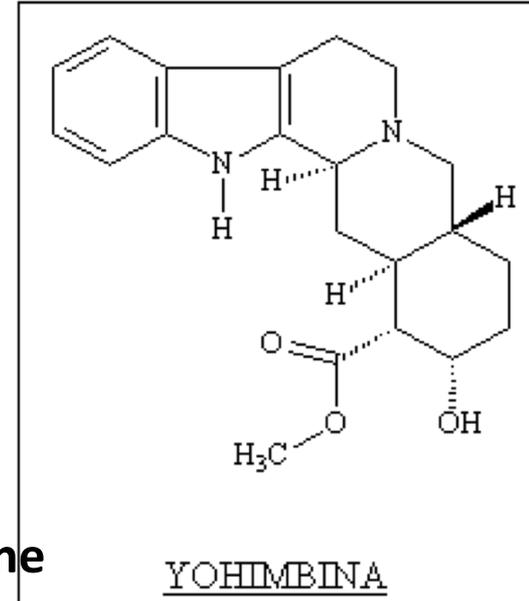
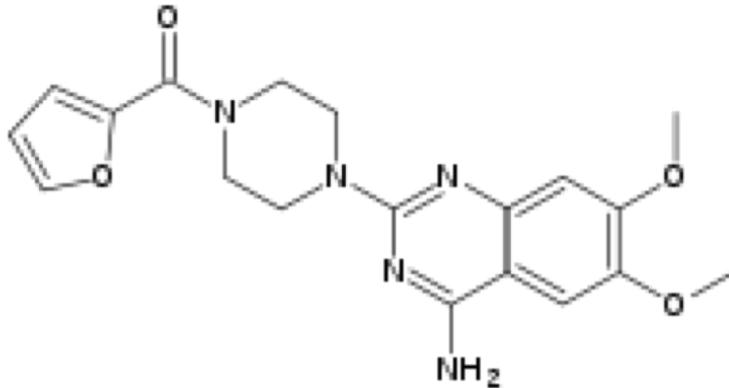
La fentolamina è un imidazolina ad attività più selettiva verso i recettori  $\alpha$ -adrenergici, l'azione è di tipo competitivo-reversibile. Effetti di breve durata. L'effetto farmacologico più importante è l'ipotensione sistemica (blocco dei recettori adrenergici vasali).

La fenossibenzamina è impiegata nel cane e nel gatto per ridurre il tono della muscolatura dell'uretra e nel cavallo per ridurre lo spasmo  $\alpha$  mediato nel corso della laminite acuta

# Farmaci antagonisti dei recettori $\alpha$ -adrenergici

Antagonisti  $\alpha_1$  – adrenergici selettivo (prazosina)

Antagonisti  $\alpha_2$  – adrenergici selettivo (Yoimbina)



La prazosina è un derivato piperazonil chinazoline di elevata selettività vs gli  $\alpha_1$ - recettori e provoca intensa vasodilatazione e ipotensione. L'aumento della frequenza e della gittata cardiaca sono meno imponenti degli antagonisti non selettivi. Impiegato nel trattamento dell'ipertensione sistemica e dell'insufficienza congestizia.

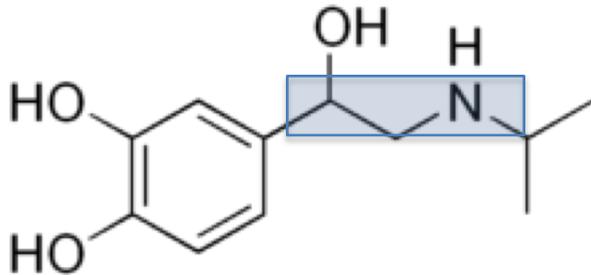
La yoimbina è un alcaloide naturale ricavata dall'albero *Pausinystalia yohimbe* (Fam. *Rubiaceae*), particolarmente diffuso nelle regioni dell'Africa occidentale. (burundanga)  $\alpha_2$  selettivo competitivo, efficace nell'antagonizzare gli effetti centrali e periferici della xilazina.

# Farmaci antagonisti dei recettori $\beta$ -adrenergici

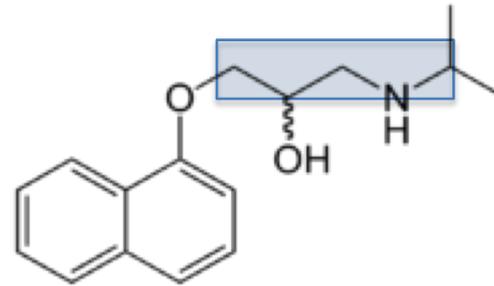
Farmaci capaci di antagonizzare, in modo competitivo, il legame delle catecolamine endogene con i recettori  $\beta$  adrenergici.

Sono molecole caratterizzati dall'aver una struttura chimica simile alla **isoprenalina** - Agonista  $\beta$  non selettivo.

**Isoprenalina**



**Propranololo**



**Propranololo** – Antagonista selettivo per i recettori  $\beta$ , privo di selettività nei confronti delle differenti popolazioni  $\beta_1$  e  $\beta_2$  recettoriali.

Le modifiche chimiche effettuate intorno alla struttura “attiva  $\beta$ ” ha permesso di ottenere farmaci:

Antagonisti selettivi  $\beta_1$  – **metoprololo**, **atenololo**.

Antagonisti non selettivi con capacità di bloccare recettori  $\alpha$ . **labetololo**

Con residua attività simpatico mimetica –agonisti parziali - **pindololo**

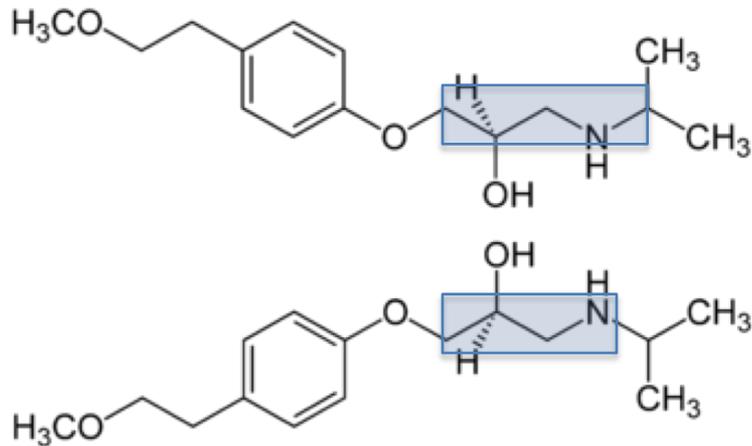
# Farmaci antagonisti dei recettori $\beta$ -adrenergici

Antagonisti selettivi  $\beta_1$  – metoprololo, atenololo.

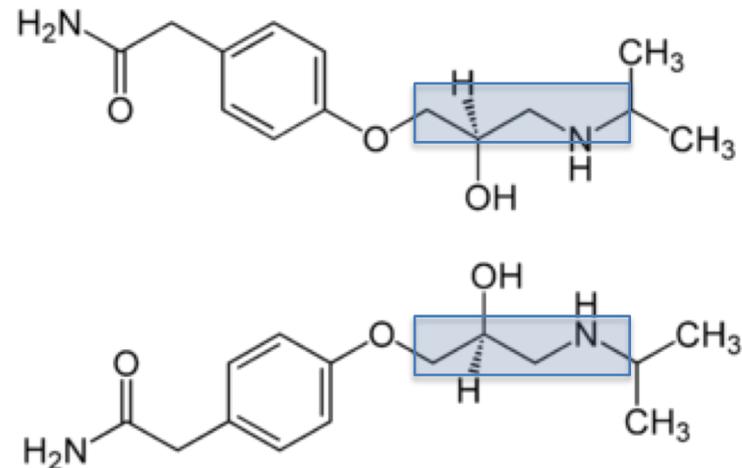
Antagonisti non selettivi con capacità di bloccare recettori  $\alpha$ . labetalolo

Con residua attività simpatico mimetica –agonisti parziali - pindololo

**metoprololo**



**atenololo**



Gli effetti più importanti sono riconducibili al blocco dei recettori  $\beta_1$  cardiaci, con conseguente riduzione della forza di contrazione, della gittata e della frequenza. Effetti evidenti soprattutto nei soggetti con simpatico attivato (attività fisica, stress o patologie come l'ipertensione e l'ischemia miocardica).

# Farmaci antagonisti dei recettori $\beta$ -adrenergici

Antagonisti selettivi  $\beta_1$  – metoprololo, atenololo.

Antagonisti non selettivi con capacità di bloccare recettori  $\alpha$ . labetololo

Con residua attività simpatico mimetica –agonisti parziali - pindololo

I farmaci di blocco hanno anche effetti sul ritmo e sull'automatismo del cuore:

**Riducono la frequenza di scarica del nodo del seno;**

**Diminuiscono la velocità di depolarizzazione di focolai ectopici di eccitazione;**

**Rallentano la conduzione atriale e la conduzione atrio-ventricolare;**

**Aumentano il periodo refrattario del nodo atrio-ventricolare.**

Sul sistema vascolare, il propranololo, determina un iniziale innalzamento delle resistenze periferiche per vasocostrizione riflessa  $\alpha$ -mediata.

**Effetto che non è accompagnato da un"ovvio" aumento della pressione sistemica:**

**Blocco dei recettori  $\beta_1$  cardiaci;**

**Probabile effetto inibitorio sugli autorecettori  $\beta_2$  presinaptici (centrali e periferici);**

**Riduzione della produzione di renina  $\beta$ -mediata (cellule justaglomerulari rene);**

# Farmaci antagonisti dei recettori $\beta$ -adrenergici

Antagonisti selettivi  $\beta_1$  – metoprololo, atenololo.

Antagonisti non selettivi con capacità di bloccare recettori  $\alpha$ . labetololo

Con residua attività simpatico mimetica –agonisti parziali - pindololo

In medicina veterinaria Il propanololo viene impiegato per il trattamento dell'ipertensione associata al feocromocitoma (tumore cellule cromaffini midollare surrene).

L'atenololo ed il metoprololo sono impiegati nel trattamento di patologie Broncopolmonari di varia natura.

Nel gatto l'atenololo è impiegato nelle aritmie sopraventricolari.

Il carazololo antagonista  $\beta$ -adrenergici impiegato nel suino nella gestione dello stress da trasporto e per facilitare il parto e l'espulsione della placenta (blocco dell'effetto tocolitico  $\beta_2$  mediato).

# Farmaci di blocco neuronale adrenergico o antiadrenergici.

Sono definiti antiadrenergici quei farmaci capaci di bloccare le attività delle sinapsi adrenergiche.

I meccanismi con cui avvengono queste interruzioni possono essere diversi ma il risultato finale è l'interruzione della liberazione di neurotrasmettitori nello spazio sinaptico.

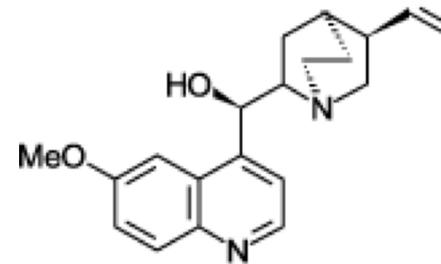
**Reserpina** (impiegata in passato nei cavalli- blocca l'entrata della NA all'interno delle vescicole per interferenza sul meccanismo di Mg e ATP dipendente)

**Guanetidina** (entra nelle sinapsi tramite uptake1 si concentra nelle vescicole e stabilizza le membrane impedendo l'esocitosi)

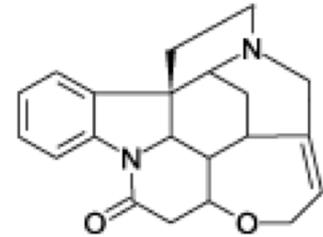
**Bretilio** (determina la deplezione del neurotrasmettitore)

# Farmaci di blocco neuronale adrenergico o antiadrenergici.

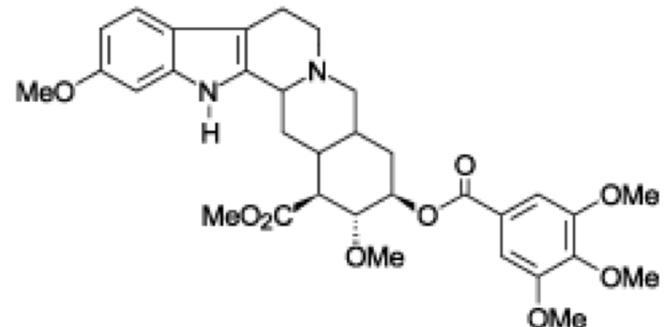
La **reserpina** è un alcaloide estratto dalla *Rauwolfia serpentina*, usato in passato per trattare soggetti con disturbi mentali. In veterinaria per sedare cavalli “nevrili”. La reserpina blocca il trasporto della noradrenalina all’interno delle vescicole interferendo con il trasporto  $Mg^{++}$  e ATP dipendente. Con accumulo in sede Citoplasmatica di NA demolita dalle MAO.



2 Quinina

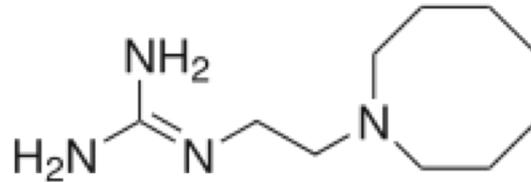


3 Estriquinina



4 Reserpina

# Farmaci di blocco neuronale adrenergico o antiadrenergici.



**guanetidina**

La **guanetidina** è il prototipo dei farmaci che inibiscono l'attività dei Neuroni adrenergici postgangliari periferici.

Non presenta effetti centrali non attraversando la barriera ematoencefalica.

La guanetidina entra nel bottone simpatico con lo stesso meccanismo Di uptake della NA si concentra nelle vescicole e si sostituisce ad essa.

Per un meccanismo di stabilizzazione delle membrane ne impedisce la Liberazione nello spazio sinaptico (simile ad un'azione anestetica locale).