



AZIENDA OSPEDALIERA
DI PADOVA

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI
DI PADOVA

SCUOLA DI MEDICINA E CHIRURGIA
DIPARTIMENTO DI SALUTE DELLA DONNA E DEL BAMBINO
U.O.C. di CLINICA GINECOLOGICA e OSTETRICA

Direttore : Prof. Giovanni B. Nardelli



IPERSTIMOLAZIONE OVARICA DOPAMINA¹

Indicazioni

Condizioni di shock e ipoperfusione con componente vasodilatatoria e ipotensiva in presenza di volemia normale, anche in associazione ad altri farmaci (Classe IIa).

Bradycardia sintomatica come alternativa o in seconda battuta rispetto ad atropina e pacing elettrico (Classe IIb).

Vedi pag.10 e 28

Azione

--**Bassi dosaggi (< 4 mcg/kg/min):** stimolazione dei recettori dopaminergici specifici (DA₁, DA₂) con vasodilatazione e aumento del flusso distrettuale cerebrale, renale e mesenterico con incremento della diuresi e della natriuresi senza miglioramento della velocità di filtrazione glomerulare (nell'insufficienza renale acuta Classe III).

--**Dosaggi intermedi (tra 4 e 8 mcg/kg/min):** stimolazione dei recettori catecolaminergici $\tilde{\alpha}_1$ e $\tilde{\alpha}_2$ con modesto incremento dell'inotropismo cardiaco (rispetto alla dobutamina), vasodilatazione arteriosa periferica e lieve venocostrizione con conseguente incremento della gittata cardiaca.

--**Alti dosaggi (> 8 - 10 mcg/kg/min):** stimolazione dei recettori catecolaminergici a con progressiva vasoconstrizione arteriolare, aumento dell'afterload, che limita l'ulteriore incremento della gittata cardiaca, venocostrizione polmonare con aumento della pressione di incuneamento.

Per alti dosaggi, si verifica vasoconstrizione splanchnica intensa con possibilità di danno da ipoperfusione viscerale.

Se non si ottiene aumento pressorio o della gittata cardiaca incrementando la sola dopamina, è conveniente mantenerne il dosaggio nel range intermedio e associare altri farmaci vasocostrittori o inotropi (adrenalina, noradrenalina, vasopressina, dobutamina, enoximone).

Attenzione

--Si può verificare *tachifilassi* (diminuzione della risposta) a seguito di somministrazione prolungata.

--La sua *sospensione* deve essere effettuata gradualmente.

--Il contatto con *soluzioni alcaline* la inattiva.

--Può avere effetto *proaritmico*.

Dosaggio

--Effetto dopaminergico (vasodilatazione del distretto renale e splanchnico, incremento della diuresi e natriuresi): 2 - 4 mcg/kg/min.

--Effetto di incremento dell'inotropismo: 4 - 8 mcg/kg/min.

¹ <http://www.carloanibaldi.com/terapia/farmaci-in-emergenza/Farm/dopa.htm>

--Effetto vasocostrizione arteriolare: 8 - 20 mcg/kg/min.

Modo d'uso

In *infusione continua*:

- con *gocciolatore*: 1 fiala (200 mg) in 250 ml SF o SG 5%; concentrazione 800 mcg/ml; velocità d'infusione (2 – 20 mcg/Kg/min) / (800 mcg/ml): per un paziente di 70 kg, da circa 0.2 ml/min (pari a 4 normogocce/min o 12 microgocce/min) a un valore 10 volte superiore a seconda dell'effetto desiderato.
- con *pompa-siringa*: 1 fiala (200 mg) in 50 ml SF o SG 5%; concentrazione 4000 mcg/ml; velocità d'infusione (2 – 20 mcg/Kg/min) / (4000 mcg/ml): per un paziente di 70 kg, da circa 2 ml/ora a valori 10 volte superiori.

EMERGENZE :

Catecolamine e Farmaci Simpatomimetici ²

INDICE

CAPITOLO I

Classificazione delle catecolamine e dei farmaci simpaticomimetici

Sintesi dell'adrenalina e delle catecolamine endogene

La trasmissione noradrenergica

Catecolamine endogene e loro azione

1. **Adrenalina**

1.1. *Pressione sanguigna*

1.2. *Effetti vascolari*

1.3. *Effetti cardiaci*

1.4. *Effetti sulla muscolatura liscia*

1.5. *Effetti sull'apparato respiratorio*

1.6. *Effetti sul sistema nervoso centrale*

1.7. *Effetti sul metabolismo*

1.8. *Effetti vari*

1.9. *Assorbimento, distribuzione ed eliminazione*

1.10. *Tossicità, effetti collaterali e controindicazioni*

1.11. *Usi terapeutici*

2. **Noradrenalina**

2.1. *Effetti cardiovascolari*

2.2. *Altri effetti*

2.3. *Assorbimento, distribuzione ed eliminazione*

2.4. *Tossicità, effetti collaterali e precauzioni*

3. **Dopamina**

3.1. *Effetti cardiovascolari*

3.2. *Altri effetti*

3.3. *Precauzioni, effetti collaterali e controindicazioni*

3.4. *Usi terapeutici*

Agonisti dei recettori β adrenergici

1. **Isopreterenolo**

1.1. *Assorbimento, distribuzione, escrezione*

1.2. *Tossicità ed effetti collaterali*

1.3. *Usi terapeutici*

2. **Dobutamina**

2.1. *Effetti cardiovascolari*

2.3. *Usi terapeutici*

Agonisti selettivi dei recettori β_2 adrenergici

1. **Metapreterenolo**

2. **Terbutalina**

3. **Albuterolo**

4. **Isoetarina**

5. **Salmoterolo**

Effetti collaterali degli agonisti β_2 selettivi

Agonisti selettivi dei recettori α_1 adrenergici

1. **Fenilefrina**

2. **Mefentermina**

3. **Metaraminolo**

4. **Midodrina**

Agonisti selettivi dei recettori α_2 adrenergici

1. **Clonidina**

1.1. *Effetti farmacologici*

1.2. *Assorbimento, distribuzione ed eliminazione*

1.3. *Effetti collaterali*

1.4. *Usi terapeutici*

2. **Apraclonidina**

3. **Metildopa**

Agonisti simpaticomimetici

1. **Anfetamina**

1.1. *Effetti cardiovascolari*

²<https://midelfin.wordpress.com/2008/12/10/proprietà-e-utilizzo-delle-catecolamine-e-dei-farmaci-simpaticomimetici-nelle-emergenze-ruolo-dellinfermiere/>

- 1.2. *Effetti sulla muscolatura liscia*
- 1.3. *Sistema nervoso centrale*
- 1.4. *Fatica e sonno*
- 1.5. *Analgesia*
- 1.6. *Respirazione*
- 1.7. *Depressione dell'appetito*
- 1.7. *Depressione dell'appetito*
- 1.8. *Meccanismo d'azione sul SNC*
- 1.9. *Tossicità ed effetti collaterali*
- 1.10. *Dipendenza e tolleranza*
- 1.11. *Usi terapeutici*
- 2. **Metanfetamina**
- 3. **Metilfenidato**
- 4. **Efedrina**
 - 4.1. *Usi terapeutici e tossicità*
- Altri agenti simpaticomimetici
- Usi terapeutici dei farmaci simpaticomimetici
- 1. **Shock**
- 2. **Ipotensione**

- 3. **Iperensione**
- 4. **Aritmie cardiache**
- 5. **Scompenso cardiaco congestizio**
- 6. **Effetti vascolari locali degli agonisti dei recettori α adrenergici**
- 7. **Decongestione nasale**
- 8. **Reazioni allergiche**
- 9. **Narcolessia**
- 10. **Riduzione del peso**
- 11. **Disordini deficit-attenzione/iperattività (ADHD)**
- CAPITOLO II**
- Urgenza ed emergenza. Ruolo dell'infermiere
- Conclusioni
- Allegati.**
- Adrenalina*
- Dopamina*
- Triage*
- Effetti adrenergici*

CAPITOLO I

CLASSIFICAZIONE DELLE CATECOLAMINE E DEI FARMACI SIMPATICOMIMETICI

Le catecolamine e i farmaci simpaticomimetici, possono essere classificati sia in base alla loro azione che può essere: diretta, indiretta e mista, sia in base agli effetti che producono che possono essere di sette tipi:

- \emptyset Azione eccitatoria su alcuni tipi di muscolo liscio, come quello dei vasi che irrorano la cute, il rene, le membrane mucose; stessa azione eccitatoria viene svolta su alcune cellule ghiandolari come quelle salivari e sudoripare;
- \emptyset Azione inibitoria su altri tipi di muscolo liscio, come quello della parete intestinale, dell'albero bronchiale e sui vasi sanguigni dei muscoli scheletrici;
- \emptyset Azione cardiaca eccitatoria, che determina un aumento della frequenza e della forza di contrazione;
- \emptyset Azioni metaboliche, come quella di aumentare la glicogenolisi epatica e muscolare, nonché la liberazione di acidi grassi liberi dal tessuto adiposo;
- \emptyset Azioni endocrine, come la modulazione della secrezione di insulina, (aumento e diminuzione), della renina e degli ormoni pituitari;
- \emptyset Azione a livello del sistema nervoso centrale, come l'aumento dello stimolo respiratorio, dell'attività psicomotoria e la riduzione del senso di fame;
- \emptyset Azioni pregiunzionali che favoriscono o inibiscono il rilascio dei neurotrasmettitori; l'azione inibitoria sembra la più importante.

Non tutti i farmaci simpaticomimetici esplicano la loro azione nella stessa misura poiché molte delle differenze della loro azione sono solo quantitative, in ogni caso gli effetti di questi farmaci sono ben rappresentati dall'azione del farmaco prototipo: l'adrenalina.

L'azione diretta dei farmaci simpaticomimetici si esplica su uno o più recettori adrenergici; i farmaci ad azione indiretta, invece, aumentano la disponibilità di adrenalina e noradrenalina nello stimolare i recettori adrenergici. Questo può avvenire in diversi modi:

- \emptyset Attraverso il rilascio o la rimozione dei neurotrasmettitori dalle terminazioni nervose;
- \emptyset Bloccando il trasporto dei neurotrasmettitori all'interno dei neuroni, (per es. la cocaina);
- \emptyset Attraverso il blocco degli enzimi metabolici: le MAO, (monoamminoossidasi) e le COMT, (catecol-o-metiltransferasi).

SINTESI DELL'ADRENALINA E DELLE CATECOLAMINE ENDOGENE

L'adrenalina, o epinefrina, (insieme alla noradrenalina), è un ormone e un neurotrasmettitore rilasciato dal corpo in situazioni di stress; appartiene a una classe di sostanze attive farmacologicamente chiamate catecolamine, contenendo nella propria struttura sia un gruppo amminico che un *orto*-diidrossi-benzene, il cui nome chimico è catecolo.

L'adrenalina è stata ritenuta per anni il neurotrasmettitore principale del sistema nervoso simpatico, nonostante fosse noto che gli effetti della sua somministrazione erano differenti da quelli ottenuti tramite stimolazione diretta del simpatico.

Solitamente, la stimolazione del sistema nervoso simpatico causa una preparazione dell'organismo a una situazione detta di "Attacco o fuga".

La sintesi dell'adrenalina avviene nella midollare surrenale ed è la stessa della noradrenalina, con un passaggio in più, catalizzato dall'enzima feniletanolamina-N-metiltransferasi, che converte la noradrenalina in adrenalina.

L'adrenalina viene sintetizzata nelle cellule cromaffini, presenti nella zona midollare delle ghiandole surrenali.

La sintesi comincia con il trasporto attivo nella cellula dell'amminoacido L-Tirosina. Il primo passaggio, operato dalla tirosina idrossilasi, consiste nell'ossidazione in posizione 3' della tirosina, formando l'amminoacido catecolico L-DOPA, (**DiidrossiF(PH)enilAlanina**), ed è la tappa limitante la velocità di tutta la sintesi, (l'enzima è auto controllato da un sistema a feedback negativo da parte delle catecolamine sintetizzate nonché da siti di fosforilazione controllati dalle proteine chinasi).

Il secondo passaggio consiste nella decarbossilazione della L-DOPA a dopamina ed è operato dalla decarbossilasi degli L-amminoacidi aromatici, chiamata in passato dopa-decarbossilasi. La dopamina prodotta viene trasportata in vescicole di deposito, all'interno delle quali l'enzima dopamina β -idrossilasi inserisce un gruppo ossidrilico in configurazione assoluta R sull'atomo di carbonio β rispetto al gruppo amminico, ottenendo così la noradrenalina.

Infine la feniletanolamina-N-metiltransferasi attacca un gruppo metilico sull'azoto amminico, arrivando ad ottenere adrenalina, che viene conservata nelle vescicole.

LA TRASMISSIONE NORADRENERGICA

Questo tipo di trasmissione si avvale di diversi recettori con diversa localizzazione:

- $\alpha 1$: questi recettori sono accoppiati alla fosfolipasi C e svolgono la loro azione grazie al rilascio di calcio intracellulare. La stimolazione di questi recettori provoca vasocostrizione e rilasciamento a livello della muscolatura liscia intestinale, secrezione salivare e glicogenolisi epatica.
- $\alpha 2$: sono accoppiati negativamente all'adenilato ciclasi, pertanto la loro stimolazione provoca una riduzione della formazione di cAMP. Questi recettori si trovano sugli epatociti, sulle piastrine, sulla muscolatura liscia vasale, sui neuroni del SNC e sulle terminazioni presinaptiche del SNC periferico. La loro stimolazione provoca l'inibizione del rilascio dei mediatori, fra cui noradrenalina e Ach dai nervi autonomi, (sono recettori presinaptici che regolano, quindi, la neuro modulazione), l'aggregazione piastrinica, la contrazione della muscolatura liscia vascolare.
- $\beta 1$: stimolano l'adenilato ciclasi; questo tipo di recettori si trovano soprattutto a livello cardiaco dove sono responsabili dell'effetto inotropo e cronotropo positivo sviluppati dalle catecolamine.
- $\beta 2$: sono associati all'adenilato ciclasi e mediano il rilasciamento della muscolatura liscia di molti organi, determinano infatti bronco dilatazione, rilasciamento della muscolatura liscia vascolare, glicogenolisi epatica e tremore muscolare.
- $\beta 3$: sono sempre associati all'adenilato ciclasi e sono stati recentemente identificati a livello delle cellule adipose, dove determinano la lipolisi.

CATECOLAMINE ENDOGENE E LORO AZIONE

1. Adrenalina.

L'adrenalina è un forte stimolante di entrambi i recettori adrenergici α e β , e la sua azione sugli organi bersaglio è abbastanza complessa. Importanti sono le azioni a livello cardiaco, vascolare e su altri tipi di muscolo liscio.

1.1.Pressione sanguigna.

L'adrenalina è uno dei più potenti agenti vasocostrittori conosciuti; dopo somministrazione endovenosa di una dose farmacologica la pressione arteriosa si innalza proporzionalmente alla dose impiegata.

L'innalzamento della pressione arteriosa da parte dell'adrenalina è dovuto ad un triplice effetto:

- \emptyset stimolazione diretta del miocardio che porta ad un aumento della forza di contrazione ventricolare, (effetto inotropo positivo);
- \emptyset aumento della frequenza cardiaca, (effetto cronotropo positivo);
- \emptyset effetto vasocostrittore in diversi distretti vascolari – in particolar modo sui vasi precapillari di resistenza della pelle, del rene e delle mucose – accompagnato da una vasocostrizione venosa. La frequenza del polso, all'inizio accelerata, subisce un decremento quando la pressione arteriosa è al massimo per effetto di una scarica compensatoria vagale.

Piccole dosi di adrenalina, (0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}$), possono avere l'effetto di abbassare la pressione arteriosa. L'effetto depressorio di piccole dosi e la risposta bifasica sono dovute alla maggiore sensibilità all'adrenalina dei recettori vasodilatatori β_2 piuttosto che all'azione della stessa sui recettori α che, invece, sono vasocostrittori.

Gli effetti possono essere diversi a seconda delle modalità di somministrazione del farmaco: se per infusione endovenosa lenta o per iniezione sottocutanea. L'assorbimento di adrenalina, dopo iniezione sottocutanea, è lento a causa della vasocostrizione regionale.

Gli effetti di dosi comprese tra 0.5 e 1.5 mg, possono essere raddoppiati dall'infusione venosa con frequenza compresa tra 10 e 30 μg al minuto.

Si osserva un moderato incremento della pressione sistolica per un maggior aumento della contrattilità miocardica e per un maggior output cardiaco e un aumento del ritorno venoso, la cui espressione è data dall'aumento della pressione atriale destra.

A valori leggermente più alti di infusione possono non esserci variazioni o solo un leggero incremento delle resistenze periferiche e della pressione diastolica, condizione determinata dalla dose e dalla qualità della risposta dei recettori α e β .

1.2.Effetti vascolari.

L'adrenalina esercita il suo maggior effetto sulle arteriole e sugli sfinteri precapillari, anche se i grossi vasi, (arterie e vene), rispondono bene anche essi all'azione del farmaco. I vasi rispondono in maniera differente, la somministrazione di adrenalina, riduce marcatamente il flusso cutaneo per azione vasocostrittrice sui vasi precapillari e sulle venule. L'effetto post-congestivo della mucosa che segue alla vasocostrizione, dopo somministrazione locale di adrenalina, probabilmente è il risultato di una variazione della reattività vascolare dovuta più all'ipossia tissutale che all'azione agonista β del farmaco sui vasi mucosi.

Il flusso sanguigno, nella muscolatura scheletrica, aumenta alle normali dosi terapeutiche; ciò è dovuto in parte ad una potente azione vasodilatatoria mediata dai recettori β_2 che è solo parzialmente bilanciata da un'azione vasocostrittrice sui recettori α anche essi presenti sul letto vascolare. Se, al contrario, viene somministrato un farmaco α agonista a livello muscolare si osserva una vasodilatazione maggiore, si ha anche un decremento delle resistenze periferiche e una caduta dei valori pressori.

L'effetto dell'adrenalina sul circolo cerebrale è subordinato alla pressione arteriosa sistemica; alle normali dosi terapeutiche, il farmaco ha una relativa azione vasocostrittrice.

Dosi di adrenalina che hanno poco effetto sui valori pressori, determinano un incremento delle resistenze renali portando ad una diminuzione della filtrazione di circa il 40%; tutti i distretti vascolari del rene partecipano all'aumento delle resistenze. L'escrezione di Na^+ , K^+ e Cl^- , risulta diminuita; il volume urinario può essere aumentato, diminuito o rimanere invariato; il riassorbimento massimo tubulare e la capacità escretoria rimangono invariati, mentre la secrezione di renina risulta aumentata come conseguenza dell'azione diretta dell'adrenalina sui recettori β_2 dell'apparato iuxtaglomerulare.

La pressione nei vasi polmonari risulta aumentata e una concentrazione elevata di adrenalina può causare edema polmonare per l'elevata pressione nei capillari di scambio polmonare e quindi aumento della frazione liquida.

In condizioni fisiologiche, l'adrenalina determina un incremento del flusso coronarico anche per intervento del simpatico cardiaco.

1.3. Effetti cardiaci.

L'adrenalina è un potente stimolatore cardiaco; la sua azione si esplica sui recettori cardiaci β_1 sulle cellule del pacemaker e sui tessuti di conduzione.

L'adrenalina determina aumento della frequenza cardiaca e alterazione del ritmo, la sistole è ridotta ma risulta più potente, l'output è aumentato, il lavoro cardiaco e il relativo consumo di ossigeno sono marcatamente aumentati; l'efficienza cardiaca, (intesa come lavoro svolto relativo al consumo di ossigeno), è diminuita.

La risposta diretta all'adrenalina include: aumento della forza di contrazione, accelerata frequenza nello sviluppo della tensione isometrica, incremento della frequenza di rilasciamento, diminuzione del tempo per il raggiungimento dell'adeguata tensione, aumento dell'eccitabilità, accelerazione del numero dei battiti spontanei e induzione dell'automaticità in regioni specializzate del miocardio. Nel ciclo cardiaco l'adrenalina determina una riduzione della sistole in modo che la diastole non subisca variazioni; al contrario l'attivazione dei recettori β determina un aumento dei rilasciamenti della muscolatura ventricolare.

L'adrenalina incrementa l'attività cardiaca aumentando la depolarizzazione lenta delle cellule del nodo seno atriale, che avviene in diastole come si verifica durante la diastole stessa nella fase 4 del potenziale d'azione; di conseguenza, il potenziale transmembrana delle cellule del pacemaker aumenta più rapidamente verso il livello soglia del potenziale d'azione iniziale, risultano così aumentati l'ampiezza del potenziale d'azione e il numero delle depolarizzazioni, (fase 0). Si verifica, anche, un cambiamento nella localizzazione del pacemaker all'interno del nodo seno atriale, portando all'attivazione di pacemaker latenti.

Nelle fibre del Purkinje, l'adrenalina contribuisce all'aumento della depolarizzazione diastolica e può attivare pacemaker latenti; queste variazioni non avvengono nelle fibre atriali e ventricolari, ove l'adrenalina ha un minore effetto nello stabilizzare la fase 4 del potenziale di membrana, dopo che è avvenuta la depolarizzazione.

Quando vengono somministrate elevate dosi di adrenalina, possono verificarsi contrazioni ventricolari premature tali da provocare importanti aritmie ventricolari, lo stesso effetto non è stato osservato con dosi convenzionali del farmaco.

Il rilascio endogeno di adrenalina può dar luogo ad extrasistoli ventricolari, tachicardia e fibrillazione quando l'organo è stato già sensibilizzato a questo suo effetto da alcuni anestetici e dall'ischemia miocardica; il meccanismo di induzione di queste aritmie cardiache non è noto.

Alcuni effetti dell'adrenalina sul tessuto cardiaco sono secondari all'aumento della frequenza e sono minori o di consistenza insignificante quando la frequenza si mantiene costante.

L'adrenalina riduce anche il blocco AV che si verifica in seguito a malattie, uso di farmaci o di stimolazione vagale; la depressione della frequenza sinusale e della conduzione AV per azione di una scarica vagale ha importanza nelle aritmie ventricolari indotte dall'adrenalina, visto che alcuni farmaci che bloccano l'effetto vagale danno protezione.

L'azione dell'adrenalina nel promuovere l'automaticità cardiaca portando ad aritmie, è contrastata dagli antagonisti dei recettori β come il propranololo.

Aritmie cardiache sono state osservate in pazienti dopo somministrazione endovenosa accidentale di adrenalina e dopo somministrazione sottocutanea della stessa; possono anche verificarsi contrazioni ventricolari premature che possono essere seguite da fibrillazione, tachicardia ventricolare ed edema polmonare.

L'adrenalina diminuisce l'ampiezza dell'onda T nell'ECG di persone sane che poi può diventare bifasica e il tratto ST può subire variazioni sia sopra sia sotto l'isoelettrica, questo tipo di variazioni

è stato attribuito ad ischemia miocardica, inoltre l'adrenalina può provocare la morte di cellule cardiache dopo somministrazione endovenosa.

1.4. Effetti sulla muscolatura liscia.

Gli effetti dell'adrenalina sulla muscolatura liscia di differenti organi e apparati, dipendono dal tipo di recettore adrenergico interessato, in particolare gli effetti sulla muscolatura liscia vascolare sono quelli che hanno più importanza fisiologica, come lo sono meno quelli sulla muscolatura liscia intestinale, che è generalmente rilasciata dall'adrenalina. L'effetto è dovuto all'attivazione sia dei recettori α sia dei recettori β .

Vengono ridotti il tono, la frequenza e l'ampiezza delle contrazioni spontanee; lo stomaco è di solito rilasciato, mentre si ha contrattura degli sfinteri pilorico ed ileocecale, tuttavia questi effetti sono condizionati dal precedente tono muscolare; se il tono era alto, l'adrenalina provoca rilasciamento, se era basso si ha contrazione.

La risposta della muscolatura uterina dipende dalla fase del ciclo sessuale, dal periodo gestazionale e dalla dose somministrata.

L'adrenalina contrae in vitro tessuto uterino gravido e non, per azione sui recettori α , mentre sul muscolo in vivo l'effetto è diverso. Durante l'ultimo mese di gravidanza e durante il parto, l'adrenalina inibisce il tono e la contrazione uterina.

Gli agonisti β_2 selettivi come la ritodrina e la terbutalina sono stati impiegati per ritardare il parto pretermine anche se la loro efficacia risulta limitata.

L'adrenalina rilascia il detrusore vescicale, per azione sui recettori β e contrae il trigono e i muscoli sfinterici; ciò porta a difficoltà alla minzione e può contribuire alla ritenzione urinaria, lo stesso risultato si ottiene per azione sul muscolo liscio prostatico.

1.5. Effetti sull'apparato respiratorio.

L'adrenalina determina rilasciamento della muscolatura bronchiale, questo effetto è di maggior evidenza quando la muscolatura bronchiale risulta contratta per una patologia, come nell'asma bronchiale, o in risposta a farmaci e a vari autacoidi.

In queste situazioni l'adrenalina ha un notevole effetto terapeutico per azione fisiologica antagonista verso le sostanze che provocano bronco costrizione.

Gli effetti benefici dell'adrenalina nell'asma sono anche evidenziate dal fatto che interviene, inibendole, sulla liberazione di elementi infiammatori dalle mastzellen e perché diminuisce le secrezioni e la congestione della mucosa bronchiale.

L'inibizione della secrezione delle mastzellen è mediata dai recettori β_2 , mentre l'azione anti congestionante è mediata dai recettori α . Tuttavia, altri farmaci come i glucocorticoidi e gli antagonisti per i recettori dei leucotrieni hanno un'azione più marcata nella patologia asmatica.

1.6. Effetti sul sistema nervoso centrale.

L'adrenalina, a dosi terapeutiche non ha evidenti effetti stimolanti sul SNC, tuttavia in alcuni individui il farmaco può causare: agitazione, apprensione, cefalea e tremori; questi effetti possono essere secondari all'azione dell'adrenalina stessa sull'apparato cardiovascolare, sulla muscolatura scheletrica e sul metabolismo e possono essere il risultato di manifestazioni somatiche di ansietà.

1.7. Effetti sul metabolismo.

L'adrenalina influenza diversi processi metabolici, aumenta la concentrazione ematica di glucosio e di lattato; la secrezione di insulina è inibita per azione sui recettori α_2 , mentre è aumentata se il farmaco interagisce con i recettori β_2 , ma l'effetto predominante del farmaco è l'attività inibitoria, mentre la secrezione di glucagone è aumentata per azione sui recettori β delle cellule α -pancreatiche. L'adrenalina diminuisce la cattura del glucosio da parte dei tessuti periferici, in parte per i suoi effetti sulla secrezione insulinica, ma anche per effetto diretto sui muscoli scheletrici; raramente provoca glicosuria, mentre gli effetti nel promuovere la glicogenolisi coinvolgono i recettori β , provoca, inoltre, un aumento dei livelli ematici di acidi grassi liberi per azione sui recettori β degli adipociti; il risultato è l'attivazione della lipasi trigliceridica che promuove la trasformazione dei trigliceridi in acidi grassi e glicerolo.

L'azione calorigena dell'adrenalina è ben documentata dall'incremento del consumo di ossigeno del 20% e del 30% dopo somministrazioni convenzionali del farmaco, questo effetto è principalmente dovuto alla maggiore degradazione dei trigliceridi del tessuto adiposo bruno, determinando così un aumento dei substrati ossidabili.

1.8. Effetti vari.

L'adrenalina riduce il volume plasmatico, portando ad un aumento dell'ematocrito e della concentrazione proteica del plasma.

A dosi convenzionali, l'adrenalina non altera il volume plasmatico o la concentrazione dei globuli rossi, sebbene in presenza di shock, emorragia, ipotensione e anestesia il farmaco può portare a variazione di questi parametri.

L'adrenalina aumenta il numero dei polimorfonucleati per azione sui recettori β , presenti sulla superficie di questi elementi, accelera i processi di coagulazione e la fibrinolisi.

Gli effetti dell'adrenalina sulla secrezione ghiandolare sono molto marcati; in molte ghiandole la secrezione viene inibita, a causa del ridotto flusso ematico per l'effetto vasocostrittivo del farmaco; l'adrenalina stimola la secrezione lacrimale mentre ha scarso effetto sulle ghiandole salivari.

La sudorazione e la pilo erezione sono insignificanti dopo somministrazione sistemica di adrenalina, mentre sono significative dopo somministrazione intradermica di soluzioni molto diluite sia di adrenalina sia di noradrenalina; questi effetti sono inibiti dai recettori α antagonisti.

Sebbene l'adrenalina non ecciti direttamente il muscolo scheletrico, tuttavia facilita la trasmissione neuromuscolare, in particolar modo in seguito a rapida e prolungata stimolazione dei nervi motori, inoltre ha un effetto farmacologico positivo nei pazienti con miastenia grave quando, però, viene somministrata per via intraarteriosa; di grande importanza clinica e fisiologica è la capacità dell'adrenalina e dei recettori β_2 agonisti nell'aumentare il tremore fisiologico.

L'adrenalina determina una diminuzione plasmatica di K^+ perché promuove l'uptake intracellulare dello stesso, in particolare ciò avviene nel muscolo scheletrico per mezzo dei recettori β_2 , a ciò si associa una diminuzione nell'escrezione renale dell'elettrolita; questi recettori sono stati usati nel trattamento della paralisi periodica familiare ipercaliemica.

Normalmente l'adrenalina riduce la pressione intraoculare, ma il meccanismo di questo effetto non è ancora chiaro, probabilmente è la conseguenza della ridotta produzione di umore acqueo per la vasocostrizione e per l'incremento dell'outflow; non si osserva midriasi quando l'adrenalina è direttamente instillata nel sacco congiuntivale dell'occhio sano.

La somministrazione di elevati e ripetute dosi di adrenalina e di altre amine simpaticomimetiche provoca, in animali da esperimento, lesioni nella parete arteriosa e nel miocardio, provocando una necrosi non distinguibile da quella che si verifica nell'infarto. Il meccanismo di questo danno non è ancora noto, ma i recettori α β antagonisti e il blocco dei canali del Ca^{2+} possono proteggere da questo danno.

1.9. Assorbimento, distribuzione ed escrezione.

La somministrazione orale di adrenalina è priva di effetto perché viene rapidamente coniugata, ossidata e degradata dalla mucosa gastrointestinale e nel fegato; l'assorbimento attraverso il tessuto cutaneo è lento a causa della vasocostrizione locale e la quota può essere ancora minore se vi è ipotensione sistemica, come nei pazienti con shock; l'assorbimento, al contrario, è più rapido dopo somministrazione intramuscolare.

Tuttavia, in emergenza è più utile la somministrazione del farmaco per via endovenosa.

In soluzione relativamente concentrata (1%) se nebulizzata o inalata esercita la sua azione solo sul tratto respiratorio, tuttavia si possono osservare reazioni sistemiche come aritmie se le dosi somministrate sono importanti.

L'adrenalina viene rapidamente inattivata dall'organismo. In questo senso il fegato svolge un'azione determinante poiché contiene entrambi gli enzimi che degradano il farmaco circolante, (COMT e MAO).

1.10. Tossicità, reazioni collaterali e controindicazioni.

L'adrenalina può causare una serie di disturbi quali: agitazione, cefalea pulsante, tremori e palpitazioni, questi effetti spariscono rapidamente con il riposo e tranquillizzando il paziente.

Complicazioni più gravi comprendono: l'emorragia cerebrale e le aritmie cardiache. La somministrazione accidentale di notevoli dosi di adrenalina, soprattutto per via endovenosa porta ad ictus emorragico per improvviso innalzamento della pressione arteriosa, la somministrazione di adrenalina, inoltre, provoca angina nei pazienti con patologia coronarica.

L'uso dell'adrenalina è controindicato nei pazienti che assumono farmaci che bloccano i recettori β non selettivi, visto che la loro azione opposta sui recettori vascolari α_1 può portare a ipertensione arteriosa grave e ad emorragia cerebrale.

1.11. Usi terapeutici.

Gli usi clinici dell'adrenalina si basano sulle azioni che esplica sui vasi, sul cuore, sulla muscolatura bronchiale, in passato veniva usata solo nel broncospasmo, oggi è anche usata nelle reazioni di ipersensibilità verso alcuni farmaci e verso altri antigeni.

Viene usata a livello cardiaco per ristabilire il normale ritmo in pazienti con arresto; è utilizzata come agente emostatico topico, per prolungare l'azione di anestetici locali, nel trattamento post-intubatorio e nel croup; in seguito ad interventi odontoiatrici, può verificarsi assorbimento sistemico del farmaco.

2. Noradrenalina.

La noradrenalina è una catecolamina ed una fenetilamina, viene rilasciata, dalle ghiandole surrenali, come ormone nel sangue, è anche un neurotrasmettitore del sistema nervoso, dove è rilasciato dai neuroni noradrenergici durante la trasmissione sinaptica. In quanto ormone stress, coinvolge parti del cervello umano dove risiedono i controlli dell'attenzione e delle reazioni.

La noradrenalina viene rilasciata quando una serie di cambiamenti fisiologici sono attivati da un evento. Questo è provocato dall'attivazione di un'area nel tronco encefalico chiamata locus ceruleus; questo nucleo è all'origine della maggior parte delle azioni della noradrenalina nel cervello. I neuroni attivati mandano segnali in entrambi le direzioni del locus ceruleus, inclusa la corteccia cerebrale, il sistema limbico e la colonna vertebrale.

2.1. Effetti cardiovascolari.

Gli effetti cardiovascolari di una somministrazione endovena di 10 $\mu\text{g}/\text{min}$. sono: aumento della pressione diastolica e della frequenza del polso, l'output cardiaco non subisce variazione oppure è leggermente diminuito, mentre le resistenze periferiche risultano aumentate; l'attività compensatoria vagale rallenta il cuore superando l'azione cardioacceleratoria diretta, mentre è aumentato il volume. Le resistenze periferiche risultano aumentate in molti distretti vascolari, al contrario il flusso renale risulta diminuito; il farmaco ha azione vasocostrittrice nel letto mesenterico, mentre riduce il flusso nel territorio splancnico ed epatico.

Il flusso coronarico risulta aumentato, sia per l'azione vasodilatatoria sia per l'aumento della pressione sanguigna. Anche se i recettori β_2 sono in minor quantità, la noradrenalina determina un incremento del flusso coronarico proprio per stimolazione diretta di questi recettori.¹ Non è ancora chiaro il significato fisiologico di questo fenomeno. I pazienti con angina di Prinzmetal, risultano più sensibili all'azione della noradrenalina sui recettori α adrenergici.

Si è anche visto che piccole dosi di adrenalina o di noradrenalina non danno luogo a vasodilatazione o ad abbassamento della pressione sanguigna, considerando che i vasi muscolari scheletrici si costringono piuttosto che dilatarsi; inoltre, i recettori antagonisti α adrenergici, aboliscono gli effetti pressori ma non danno luogo a fenomeni fisiologici opposti, (per es. ipotensione).

2.2. Altri effetti.

Il farmaco provoca iperglicemia ed altri effetti metabolici simili a quelli prodotti dall'adrenalina, effetti osservati dopo somministrazione di dosi massicce del farmaco che a differenza dell'adrenalina non è un vero e proprio ormone.

L'inoculazione intradermica di appropriate dosi del farmaco provoca sudorazione che non viene bloccata dall'atropina.

2.3. Assorbimento, distribuzione ed eliminazione.

La noradrenalina, non ha effetti se somministrata oralmente, ed è poco assorbita nei siti di somministrazione sottocutanea.

E' rapidamente inattivata dall'organismo dagli stessi enzimi che metilano, ossidano e deaminano l'adrenalina; nelle urine sono presenti piccole quantità che aumentano nei pazienti con feocromocitoma.

I principali metaboliti della noradrenalina sono:

- Ø Normetanefrina (attraverso l'enzima COMT),
- Ø Acido 3,4-diidrossimandelico (attraverso la MAO),
- Ø Acido 3-Metossi-4-idrossimandelico (attraverso la MAO),
- Ø 3-Metossi-4-idrossifenilglicolo (attraverso la MAO),
- Ø Adrenalina (attraverso la N-metiltransferasi).

2.4. Tossicità, effetti collaterali e precauzioni.

- Gli effetti indesiderati della noradrenalina sono identici a quelli dell'adrenalina, ma risultano ancora più potenziati; dosi eccessive causano ipotensione severa e i pazienti ai quali sono stati somministrati queste dosi devono essere costantemente monitorati, inoltre lo stravasamento del farmaco nel sito di iniezione può causare necrosi.

- I danni circolatori nel sito di iniezione, con o senza stravasamento, possono essere evidenziati infiltrando la zona con fentolamina, un agonista α .

- La pressione sanguigna deve essere costantemente monitorata durante l'infusione e in particolar modo durante gli aggiustamenti della quantità di infusione; la riduzione del flusso ematico in determinati organi quali il rene e l'intestino è una condizione di pericolo quando si usa la noradrenalina.

-

3. DOPAMINA

- La dopamina, è il precursore metabolico dell'adrenalina e della noradrenalina, è un neurotrasmettitore centrale molto importante nella regolazione del movimento e possiede importanti proprietà farmacologiche intrinseche.

- In periferia è sintetizzato dalle cellule epiteliali del tubulo prossimale e si pensa che abbia effetti locali diuretici e natriuretici. La dopamina è un buon substrato per le MAO e per le COMT, ed è inefficace se somministrata per os.

3.1. Effetti cardiovascolari.

- Gli effetti cardiovascolari della dopamina sono mediati da diversi e distinti tipi di recettori che variano nella loro affinità per il farmaco; a basse concentrazioni, l'interazione primaria della dopamina è con i recettori vascolari D_1 dei distretti renali, mesenterici e coronarici.

- Attraverso l'attivazione dell'adenilciclasi si ha un aumento della concentrazione intracellulare di cAMP che media la risposta dei recettori D_1 nell'azione vasodilatatoria². L'infusione di basse dosi di dopamina determina un aumento del volume di filtrazione glomerulare, del flusso ematico renale e dell'escrezione di sodio. Come conseguenza se ne deduce che la dopamina ha effetti farmacologici appropriati nelle condizioni di scarso output cardiaco con compromissione della funzione renale, come si verifica nell'insufficienza cardiaca congestizia.

- In talune condizioni, la dopamina promuove un effetto cronotropo positivo sul miocardio per azione sui recettori β_1 adrenergici, gli effetti sul miocardio sono anche mediati dalla liberazione di noradrenalina che la stessa dopamina promuove dalle terminazioni nervose.

- Durante la somministrazione di dopamina la tachicardia è meno evidente di quanto, al contrario, si osserva dopo la somministrazione di isoprotenerolo; la dopamina, di solito, aumenta la pressione sistolica e la frazione di eiezione, mentre non ha effetti o la aumenta di poco sulla pressione diastolica.

- A basse dosi di dopamina le resistenze periferiche non subiscono variazioni, probabilmente perché, a queste concentrazioni, riduce le resistenze locali in alcuni distretti vascolari come il mesenterico e il renale, mentre si ha un leggero aumento delle resistenze in altri distretti.

- Al contrario, ad alte dosi la dopamina determina l'attivazione dei recettori α_1 , che determinano una vasocostrizione generalizzata.

3.2. Altri effetti.

- Sebbene la dopamina abbia recettori specifici nel SNC, l'iniezione di dopamina non ha effetti centrali perché non supera facilmente la barriera ematoencefalica.

3.3. Precauzioni, effetti collaterali e controindicazioni.

- Prima di somministrare dopamina a pazienti con shock, sarebbe opportuno correggere l'ipotensione con trasfusioni di sangue intero, di plasma o di altri liquidi appropriati. Gli effetti indesiderati dovuti al sovradosaggio possono essere attribuiti all'eccessiva attività simpaticomimetica, (sebbene questa può essere una risposta al peggioramento dello stato di shock).

- Nausea, vomito, tachicardia, dolore anginoso, aritmie, cefalea, ipotensione e vasocostrizione periferica, sono situazioni che possono verificarsi durante la somministrazione del farmaco; lo stravasamento del farmaco durante l'infusione può dare necrosi ischemica.

- Dopo prolungata somministrazione del farmaco possono verificarsi, anche se raramente, gangrena delle dita e del piede.

3.4. Usi terapeutici.

- La dopamina, viene utilizzata nel trattamento dello scompenso cardiaco congestizio grave, soprattutto nei pazienti con oliguria e con ridotte o basse resistenze periferiche. Il farmaco può migliorare i parametri fisiologici nel trattamento dello shock settico e cardiaco; mentre si è visto che il farmaco può dare un beneficio immediato nei pazienti con cardiopatia cronica o con disfunzione renale, non vi sono evidenze cliniche del suo effetto nel trattamento a lungo termine.

- Durante l'infusione del farmaco, bisogna valutare la funzionalità cardiaca, la perfusione di organi vitali come il cervello e la capacità urinaria, alcuni pazienti richiedono il monitoraggio delle pressioni arteriosa e venosa e dell'ECG.

- La riduzione del flusso urinario, la tachicardia e lo sviluppo di aritmie possono essere indice per la diminuzione della velocità di infusione o per cessarla.

- Il farmaco, all'inizio, deve essere somministrato alla velocità di 2/5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ al minuto, questa velocità può essere portata a 20/50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ al minuto secondo la necessità clinica.

La durata d'azione del farmaco è breve, pertanto la quantità somministrata può essere utilizzata per controllare l'intensità dell'effetto.

AGONISTI DEI RECETTORI β ADRENERGICI

Gli agonisti dei recettori β adrenergici sono stati utilizzati in diverse situazioni cliniche, ma oggi rivestono un ruolo importante nel trattamento della bronco costrizione in pazienti con asma o con BPCO.

Usi minori comprendono il loro utilizzo nel parto pretermine, nell'arresto cardiaco e nello shock, e il trattamento a breve termine nei pazienti con scompenso cardiaco congestizio e nell'infarto.

Il recente sviluppo di agonisti β_2 selettivi, ha prodotto farmaci con molte caratteristiche, tra cui:

- Ø Un'adeguata biodisponibilità anche se somministrati per via orale.
- Ø Mancanza di attività α adrenergica.
- Ø Diminuita probabilità di effetti cardiovascolari avversi.

Gli agonisti dei recettori β possono, anche, essere usati per aumentare la forza di contrazione e la frequenza miocardica.

In emergenza, viene sfruttata la capacità che questi farmaci hanno di sviluppare effetto cronotropo per il trattamento delle aritmie, della bradicardia e del blocco miocardico.

1. Isopreterenolo.

L'isopreterenolo è un potente agonista non selettivo dei recettori β ed ha bassa affinità per i recettori α .

L'infusione endovenosa di isopreterenolo abbassa le resistenze vascolari periferiche, in prima istanza nei muscoli scheletrici, quindi nei distretti renali e mesenterici; l'output cardiaco risulta aumentato sia per gli effetti cronotropo e inotropo positivo del farmaco, sia per la diminuzione delle resistenze periferiche.

A livello cardiaco il farmaco può dare: palpitazione, tachicardia sinusale e aritmie severe; elevati dosi di isopreterenolo possono causare, negli animali, necrosi miocardica.

I suoi effetti sull'asma possono essere dovuti, in parte, anche alla inibizione del rilascio di istamina e di altri mediatori dell'infiammazione, questa azione è condivisa dalla stimolazione dei recettori β_2 selettivi.

1.1. Assorbimento, distribuzione, escrezione.

L'isopreterenolo è prontamente assorbito quando viene somministrato per via parenterale o per aerosol. Viene metabolizzato nel fegato e in altri tessuti per azione delle COMT, ma non è un buon substrato per le MAO.

1.2. Tossicità ed effetti collaterali.

Sono frequenti: palpitazioni, tachicardia, cefalea e rossore; possono verificarsi ischemia e aritmie in pazienti con arteriopatia coronarica,

1.3. Usi terapeutici.

L'isopreterenolo, può essere usato in emergenza per stimolare il ritmo cardiaco in pazienti con bradicardia o con blocco miocardico, in particolare in pazienti con aritmie ventricolari prima dell'inserimento di un pacemaker.

2. Dobutamina.

La dobutamina ha una struttura simile alla dopamina, ma possiede un sostituito aromatico sull'amminogruppo. I suoi effetti farmacologici sono dovuti all'interazione diretta con i recettori α e β , anche se all'inizio si pensava che fosse un agonista dei recettori β_2 .

La dobutamina presenta un centro di asimmetria; entrambe le forme enantiomeriche sono presenti nella miscela racemica usata in clinica.

L'isomero (-) del farmaco è un potente agonista dei recettori α_1 ed è in grado di indurre una risposta pressoria molto marcata; al contrario l'isomero (+) è un potente antagonista dei recettori α_1 e blocca gli effetti dell'isomero (-).

Gli effetti di entrambi gli isomeri sono mediati dai recettori β .

2.1. Effetti cardiovascolari.

Gli effetti cardiovascolari della dobutamina sono dovuti alle proprietà farmacologiche dei due stereoisomeri. Ha un maggior effetto inotropo rispetto all'isopreterenolo, sembra che questa selettività d'azione sia dovuta al fatto che non vi è alcuna variazione a livello delle resistenze periferiche.

A dosi equivalenti la dobutamina ha effetto minore nel promuovere l'automaticità del nodo del seno rispetto all'isopreterenolo, tuttavia entrambi i farmaci hanno lo stesso effetto nell'aumentare la conduzione atrioventricolare e interventricolare.

Negli animali la somministrazione di dosi che aumentano la contrattilità e l'output cardiaco, (2,5 – 15 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ per minuto), non influenzano le resistenze periferiche; questa stabilità delle resistenze, sembra sia dovuta alla contemporanea stimolazione dei recettori α_1 vasocostrittori e dei recettori β_2 vasodilatatori³.

2.2. Effetti collaterali.

Durante la somministrazione di dobutamina, in alcuni pazienti si verifica aumento della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa.

Poiché la dobutamina facilita la conduzione atrioventricolare, i pazienti con fibrillazione atriale sono a rischio di marcato incremento della risposta ventricolare, in questa situazione possono essere richieste la digossina o altre misure per prevenire questa condizione; inoltre la dobutamina, in alcuni pazienti può dar luogo a sviluppo di attività ventricolare ectopica.

Come qualsiasi altro agente inotropo, la dobutamina può aumentare la zona di lesione infartuata a causa della maggior richiesta miocardica di ossigeno.

L'efficacia della dobutamina nell'utilizzo a breve termine è incerta, mentre esistono delle evidenze che dimostrano la capacità di sviluppare tolleranza.

2.3.Usi terapeutici.

La dobutamina è utilizzata in pazienti con scompenso cardiaco congestizio e negli infartuati; in alcuni pazienti aumenta l'output cardiaco senza tuttavia aumentare la frequenza.

L'infusione di dobutamina associata all'ecocardiografia, è utilizzata nel trattamento non invasivo di pazienti con patologia coronarica⁴.

L'emivita della dobutamina è di due minuti; l'effetto della dose di attacco è rapido, la concentrazione allo steady-state si ottiene in dieci minuti dopo l'inizio della somministrazione. La quantità di infusione richiesta per aumentare l'output cardiaco è compresa tra i 2,5 e i 10 µg/Kg al minuto, anche se a volte sono necessarie dosi maggiori.

La quantità e la durata dell'infusione dipendono dalle condizioni cliniche del paziente.

AGONISTI SELETTIVI DEI RECETTORI β_2 ADRENERGICI

Questi farmaci, sono usati per patologie polmonari quali: asma, broncospasmo e patologie ostruttive delle vie aeree, ma nel loro sviluppo si è dovuto ricorrere a particolari strategie per evitare i vistosi effetti collaterali che si verificavano soprattutto sui recettori β_1 cardiaci.

Una di queste strategie è di tipo strutturale e riguarda il posizionamento di un gruppo idrossilico in posizione 3 e 5 dell'anello fenolico o la sostituzione di altre sostanze per il gruppo idrossilico in posizione 3; questo a dato luogo a farmaci come il metapreterenolo, la terbutalina e l'albuterolo che non risultano substrati per le COMT; inoltre, grossi sostituenti sull'amminogruppo catecolaminico contribuiscono a potenziare l'effetto sui recettori β con diminuzione dell'attività dei recettori α e diminuito metabolismo per le MAO.

Un'altra strategia per favorire l'attivazione dei recettori β_2 polmonari, consiste nella somministrazione per aerosol del farmaco e si è visto che ciò porta, effettivamente, all'attivazione specifica dei recettori β_2 bronchiali anche se si ha una bassa concentrazione sistemica del farmaco.

La somministrazione per aerosol di agonisti dei recettori β , porta ad una rapida risposta terapeutica, sebbene alcuni agonisti come il salmeterolo possono avere una reazione più lenta; mentre la somministrazione sottocutanea da luogo ad immediata bronco dilatazione, l'effetto dopo somministrazione per os può risultare ritardato, inoltre l'effetto della aerosolterapia dipende dall'arrivo del farmaco alle vie aeree distali. Tuttavia, sono sicuramente importanti la grandezza delle particelle e i parametri respiratori. Solamente il 10% della dose inalata raggiunge i polmoni; la maggior parte viene ingerita e successivamente riassorbita.

Il successo dell'aerosolterapia implica che ogni paziente acquisisca la giusta tecnica di assunzione del farmaco.

Nel trattamento dell'asma, gli agonisti β sono utilizzati per attivare quei recettori che rilassano la muscolatura liscia bronchiale e riducono la resistenza delle vie aeree. Sebbene questa sia l'azione più evidente, altre osservazioni suggeriscono che gli agonisti dei recettori β inibiscono la liberazione di leucotrieni e istamina dalle mastzellen del tessuto polmonare, aumentano la funzione muco ciliare, diminuiscono la permeabilità micro vascolare e sembra inibiscano la fosfolipasi A_2 ⁵.

1.Metapreterenolo.

Il metapreterenolo, è un broncodilatatore che ha un gruppo ossidrilico nelle posizioni 3 e 5 dell'anello fenolico, ciò lo rende resistente alla metilazione da parte delle COMT e una sostanziale frazione (40%) viene assorbita in forma attiva dopo somministrazione orale e viene escretata come acido glucuronico coniugata.

Il metapreterenolo è molto β_2 selettivo e quindi in grado di provocare stimolazione cardiaca; gli effetti si verificano dopo pochi minuti dall'inalazione e gli effetti durano per 3 – 4 ore.

Il farmaco, è usato nel trattamento a lungo termine delle patologie ostruttive delle vie aeree, per l'asma e per il trattamento acuto del broncospasmo.

2.Terbutalina.

La terbutalina è un broncodilatatore β_2 selettivo. Contiene un anello resorcinolico e non costituisce substrato per la metilazione delle COMT; i suoi effetti si manifestano per somministrazione sottocutanea, orale e per inalazione.

Gli effetti sono immediati dopo somministrazione parenterale e per inalazione; dopo inalazione l'azione può persistere per 3 o 6 ore, dopo somministrazione orale la sua efficacia persiste per 1 o 2 ore.

La terbutalina, è utilizzata per il trattamento a lungo termine delle patologie ostruttive delle vie aeree e per il trattamento del broncospasmo acuto, è anche disponibile per uso parenterale nel trattamento d'emergenza dello stato asmatico.

3. Albuterolo.

L'albuterolo, è un agonista selettivo dei recettori β_2 con proprietà farmacologiche ed indicazioni terapeutiche simili a quelle della terbutalina; viene somministrato per via orale o per inalazione come aiuto nel broncospasmo. Quando viene somministrato per inalazione produce una significativa bronco dilatazione in 15 minuti e l'effetto persiste per 3 – 4 ore; i suoi effetti cardiovascolari sono più deboli di quelli dell'isopreterenolo.

Il farmaco, se somministrato per via orale ha la capacità di ritardare il parto pretermine; sebbene rari, sono stati osservati effetti collaterali sul SNC e sull'apparato respiratorio.

4. Isoetarina.

L'isoetarina è stato il primo farmaco β_2 selettivo, usato per il trattamento dell'ostruzione delle vie aeree. Tuttavia il suo grado di selettività per i recettori β_2 non può essere identico a quello di altri agenti.

Sebbene resiste al metabolismo delle MAO, è comunque una catecolamina ed è un buon substrato per le COMT; è utilizzata solo per via inalatoria nel trattamento di episodi acuti di bronco costrizione.

5. Salmoterolo.

Il salmeterolo, è un agonista selettivo dei recettori β_2 che possiede una lunga durata d'azione, (> 12 ore). Ha un effetto sintomatico, migliora la qualità della vita del paziente con BPCO e la funzionalità polmonare, in questo senso ha lo stesso effetto dell'antagonista colinergico iprotropium e maggiori effetti della somministrazione per os di teofillina, i suoi effetti si moltiplicano se somministrato in aggiunta a questi farmaci.

E' altamente lipofilo, questo ne prolunga la sua durata d'azione dovuta ad un legame che contrae con un sito specifico all'interno del recettore β_2 ; possiede, anche, un'azione antiinfiammatoria. Viene metabolizzato dal CYP3A4 a α -idrossi-salmoterolo che viene eliminato con le feci.

L'azione dopo somministrazione orale è piuttosto lenta, per questo motivo non è il farmaco adatto per l'attacco acuto di broncospasmo, è però il farmaco di prima scelta per l'asma notturno.

E' ben tollerato ma ha la capacità di indurre aumento della frequenza cardiaca e della concentrazione ematica di glucosio, dà luogo a tremori e riduce la concentrazione plasmatica di potassio per azione sui recettori β_2 extrapolmonari.

Va somministrato in soli due dosi giornaliere, (mattino e sera), e non deve essere usato per i sintomi di asma acuto, che invece richiedono l'uso di agonisti β_2 ad azione immediata⁶.

Effetti collaterali degli agonisti β_2 selettivi.

I maggiori effetti collaterali degli agonisti β sono dovuti alla maggiore attivazione dei recettori β e soprattutto i pazienti con patologie cardiovascolari sono quelli sottoposti a rischi maggiori.

La possibilità che si verificano effetti collaterali nei pazienti con patologie polmonari può essere ridotta se si somministra il farmaco per via inalatoria piuttosto che per os o per via parenterale. Questi farmaci provocano tremori per i quali si sviluppa ben presto tolleranza, tuttavia non è ancora ben chiaro se ciò sia dovuto ad un effetto centrale, oppure riflette la desensibilizzazione dei recettori β_2 nella muscolatura scheletrica. I tremori, possono essere ridotti iniziando la terapia con basse dosi per os e aumentando la dose quando si sviluppa tolleranza.

Agitazione, apprensione e ansietà possono essere un limite all'utilizzo di questa terapia, in particolare quando vengono somministrati per via orale e parenterale.

Un altro tipico effetto collaterale è la tachicardia, questa, all'inizio, è dovuta ai recettori β_1 , mentre non è ancora ben chiaro in che misura partecipino i recettori β_2 , probabilmente perché determinano vasodilatazione periferica.

Ad ogni modo, durante un attacco importante di asma, la frequenza cardiaca diminuisce quando si attua la terapia con gli agonisti β , probabilmente perché il miglioramento della funzione polmonare riduce la stimolazione simpatica cardiaca endogena.

In pazienti che non presentano patologie cardiache, raramente, gli agonisti β provocano aritmie significative o ischemia miocardica; tuttavia, sono a rischio quei pazienti che hanno avuto patologie coronariche o precedenti aritmie.

Il rischio di effetti collaterali cardiaci risulta aumentato anche in quei pazienti che hanno assunto inibitori delle MAO, infatti è opportuno che prima di somministrare agonisti β o altri farmaci simpaticomimetici far trascorrere almeno due settimane dall'ultima somministrazione di inibitori delle MAO.

Può verificarsi una caduta della tensione arteriosa di O_2 , quando si inizia la terapia, nei pazienti con grave esacerbazione della sindrome asmatica, ciò può essere dovuto alla vasodilatazione del territorio vascolare polmonare con evidente alterazione del rapporto ventilazione/perfusione; anche se questa condizione dura poco ed è transitoria può essere necessario la somministrazione di ossigeno.

Alcuni studi epidemiologici, inoltre, evidenziano che vi è una connessione tra l'uso prolungato di agonisti dei recettori β e la morte per asma⁷. L'esatta interpretazione di questi risultati è difficile, e hanno posto il dubbio sull'utilizzo degli agonisti β nel trattamento dell'asma cronico.

E' stato, anche, studiato lo sviluppo di tolleranza verso questi farmaci sia in vivo, sia in vitro; la loro somministrazione a lungo termine porta, in alcuni tessuti, a downregulation dei recettori β diminuendo la risposta farmacologica.

Vi sono altri studi che evidenziano, invece, che l'uso regolare di agonisti β_2 selettivi aumenta l'iperreattività bronchiale e un peggioramento nel controllo della terapia⁸.

Per i pazienti che richiedono l'uso prolungato e regolare di questi farmaci deve, quindi, essere presa in considerazione l'utilizzo di una terapia alternativa come i glucocorticoidi per via inalatoria, inoltre è stato visto che in animali da esperimento, dosi elevate di questi farmaci provocano necrosi miocardica.

Inoltre, se somministrati per via parenterale possono aumentare i livelli ematici di glucosio, lattato, acidi grassi liberi e provocare la diminuzione di K^+ ; la diminuzione della concentrazione di K^+ , è importante in questi pazienti, che, per una patologia cardiaca assumono digossina e diuretici.

Nei pazienti diabetici, questi farmaci, possono provocare innalzamento della glicemia con conseguente incremento della terapia insulinica.

Alcuni effetti collaterali sono più evidenti dopo somministrazione orale e parenterale, mentre sono meno visibili con la somministrazione per via inalatoria.

AGONISTI SELETTIVI DEI RECETTORI α_1 ADRENERGICI

I principali effetti clinici, di un gran numero di farmaci simpaticomimetici, sono dovuti all'attivazione dei recettori α adrenergici del tessuto liscio vascolare; il risultato è un aumento delle resistenze periferiche e della pressione arteriosa, sebbene l'uso di questi farmaci è abbastanza limitato, possono essere usati in pazienti che presentano ipotensione, compresa l'ortostatica e nello shock.

1.Fenilefrina.

La fenilefrina, pur essendo un agonista dei recettori α_1 , è in grado di attivare anche i recettori β ma solo a concentrazioni elevate. Chimicamente la fenilefrina differisce dall'adrenalina per la presenza di un gruppo idrossilico in posizione 4 dell'anello benzenico.

Il farmaco provoca marcata vasocostrizione durante l'infusione endovenosa.

2.Mefentermina.

La mefentermina è un farmaco simpatico mimetico che agisce in maniera diretta e indiretta; dopo iniezione intramuscolo la sua azione si manifesta in un periodo compreso tra i 5 e i 15 minuti, e i suoi effetti possono permanere per diverse ore.

Il farmaco provoca il rilascio di noradrenalina con conseguente aumento della forza contrattile del miocardio, dell'output cardiaco e delle pressioni sistolica e diastolica.

L'influenza sulla frequenza cardiaca è variabile e dipende dall'intensità del tono vagale. La mefentermina, viene utilizzata per prevenire l'ipotensione che di solito si verifica nell'anestesia spinale.

3. Metaraminolo.

Il metaraminolo, è un farmaco simpaticomimetico con predominante azione diretta sui recettori α adrenergici vascolari.

Stimola, anche, indirettamente il rilascio di noradrenalina; il farmaco è stato utilizzato negli stati ipotensivi e come off-label per evidenziare attacchi parossistici di tachicardia atriale, specie se associati a ipotensione.

4. Midodrina.

La midodrina, è un farmaco attivo dei recettori α_1 se somministrato per via orale.

È un precursore, la sua attività è legata alla sua conversione nel metabolita attivo desglimidodrina, il cui picco di concentrazione si ottiene dopo la somministrazione di una dose di midodrina.

L'emivita desglimidodrina è di circa 3 ore e la sua durata d'azione va da 3 a 6 ore; l'aumento della pressione arteriosa indotta dalla midodrina, è conseguenza della costrizione della muscolatura liscia sia venosa sia arteriosa, ciò è particolarmente vantaggioso nel trattamento dei pazienti con insufficienza autonoma e ipotensione posturale⁹.

Una complicazione frequente in questi pazienti, è lo sviluppo di ipertensione supina, che può essere prevenuta somministrando il farmaco prima del riposo notturno e posizionando il paziente con il capo sollevato rispetto al corpo.

Le dosi tipiche, ottenute attraverso il monitoraggio della pressione arteriosa, variano da 2,5 mg a 10 mg da somministrare tre volte al giorno.

AGONISTI SELETTIVI DEI RECETTORI α_2 ADRENERGICI

Gli agonisti α_2 selettivi, sono principalmente usati per il trattamento dell'ipertensione sistemica, la loro efficacia come agenti antiipertensivi è qualche volta sorprendente, in considerazione del fatto che molti vasi contengono recettori postsinaptici α_2 adrenergici.

Gli agonisti α_2 , inoltre, riducono la pressione endoculare riducendo la produzione di umore acqueo; questa azione, notata per la prima volta con la clonidina ha proposto questi farmaci come agenti preferenziali nel trattamento della pressione endoculare e del glaucoma.

Sfortunatamente la clonidina determina anche un abbassamento della pressione sistemica, quando viene usata topicamente a livello oculare¹⁰.

Sono stati sviluppati due derivati della clonidina che sembra non influenzino i valori della pressione sistemica, pur svolgendo un'adeguata azione terapeutica a livello oculare, (Apraclodina, Bromodina).

1. Clonidina.

La clonidina, è una imidazolina sintetizzata nei primi anni 60 e si notò che provocava vasocostrizione per azione sui recettori α .

Durante test clinici, in cui il farmaco veniva usato come decongestionante nasale, si è osservato che induceva: ipotensione, sedazione e bradicardia.

1.1. Effetti farmacologici.

L'effetto farmacologico principale della clonidina è quello di indurre variazioni nella pressione sistemica e nella frequenza cardiaca, sebbene abbia altri importanti effetti. L'infusione endovenosa di clonidina dà luogo ad innalzamento improvviso della pressione sanguigna, apparentemente a causa dell'attivazione dei recettori α_2 postsinaptici del tessuto muscolare liscio vascolare.

L'affinità della clonidina per questo tipo di recettori è elevata. La risposta ipertensiva che segue alla somministrazione parenterale del farmaco, non si osserva, invece, se lo stesso è somministrato per via orale; in ogni caso la vasocostrizione che si osserva dopo infusione endovenosa è poi seguita da una più prolungata risposta ipotensiva che è la conseguenza del ridotto outflow simpatico dal SNC.

L'esatto meccanismo per cui la clonidina determina una riduzione della pressione ematica non è ancora chiaro, anche se sembra sia dovuto all'attivazione dei recettori α_2 nelle basse regioni cerebrali. Questa azione centrale è stata dimostrata infondendo piccole quantità di farmaco nelle arterie vertebrali o direttamente nella cisterna magna. Rimane da capire se l'azione inibitoria simpatica della clonidina sia dovuta all'azione agonista sui recettori α_2 o se parte della sua attività sia mediata dai recettori imidazolinici.

I recettori imidazolinici ne includono tre sottotipi, (I_1 , I_2 , I_3). Che sono ampiamente distribuiti in tutto l'organismo, compreso il SNC. La clonidina essendo un'imidazolina, si lega a questo tipo di recettori, ma anche agli α_2 .

I due più recenti farmaci imidazolinici, aventi azione antiipertensiva, la rilmenidina e la monoxidina, hanno un profilo d'azione simile alla clonidina ma con una specificità verso i recettori I_1 ; tuttavia la mancanza di un effetto ipertensivo della clonidina in topi, sperimentalmente addormentati, e privi di recettori α_{2A} , ci suggerisce un ruolo chiave di questi recettori nella regolazione pressoria¹¹.

Altri ricercatori, ci suggeriscono, invece, che mentre l'azione della clonidina è mediata dai recettori α_1 , i recettori I_1 mediano le azioni della monoxidina e della rilmenidina; in conclusione, sembra che i recettori α_1 e i recettori imidazolinici possano cooperare nella regolazione del tono vasomotorio e possano, insieme, mediare l'azione ipotensiva di farmaci agenti a livello centrale e che hanno affinità per entrambi i recettori.

La clonidina, riduce la scarica pregangliare delle fibre simpatiche dei nervi spalancnici e nelle fibre postgangliari dei nervi cardiaci, questi effetti sono bloccati dagli antagonisti α_2 selettivi come la yohimbina.

La clonidina, stimola anche l'outflow parasimpatico che può contribuire al rallentamento della frequenza cardiaca come conseguenza dell'aumento del tono vagale e della spinta simpatica; inoltre, alcuni degli effetti antiipertensivi della clonidina possono essere mediati dall'attivazione dei recettori α_2 presinaptici, che sopprimono il rilascio di noradrenalina, ATP e NPY dalle fibre postgangliari simpatiche. La clonidina, riduce, inoltre, la concentrazione plasmatica di noradrenalina e la sua eliminazione urinaria.

1.2. Assorbimento, distribuzione ed eliminazione.

La clonidina è ben assorbita dopo somministrazione orale e la sua biodisponibilità è vicina al 100%; il picco plasmatico e il massimo effetto ipotensivo si osservano da 1 a 3 ore dopo somministrazione orale, l'emivita va da 6 a 24 ore, con una media di 12 ore.

Circa la metà della dose somministrata si può trovare invariata nelle urine, e l'emivita del farmaco può aumentare in presenza di insufficienza renale; in generale vi è una buona corrispondenza tra la concentrazione plasmatica del farmaco e i suoi effetti farmacologici.

In alternativa alla terapia per os, si può somministrare il farmaco, in maniera continua, attraverso un cerotto transdermico, in questo modo il farmaco, viene rilasciato in maniera costante per circa una settimana, ma sono necessari 3 o 4 giorni prima che raggiunga lo steady-state plasmatico. Quando viene rimosso il cerotto, la concentrazione plasmatica del farmaco rimane stabile per circa 8 ore e poi diminuisce in maniera graduale per un periodo di 7 giorni, questa diminuzione è accompagnata da un rialzo della pressione.

1.3. Effetti collaterali.

Gli effetti collaterali della clonidina comprendono: secchezza delle fauci e sedazione, questi si osservano nel 50% dei pazienti e possono richiedere la somministrazione del farmaco in maniera discontinua; si può, comunque, osservare una diminuzione di intensità di questi effetti dopo diverse settimane di terapia.

Si verificano, anche, alterazioni della sfera sessuale e in alcuni pazienti marcata bradicardia; questi ed altri effetti sono dose correlati, la loro incidenza può essere ridotta se la clonidina viene somministrata per via transdermica, anche se il 50% dei pazienti che assumono il farmaco utilizzando questa via sviluppano dermatiti da contatto.

1.4. Usi terapeutici.

Il principale uso terapeutico della clonidina, è nel trattamento dell'ipertensione, anche se viene usato come farmaco off-label per altre patologie.

La stimolazione dei recettori α_2 nel tratto gastrointestinale, aumenta l'assorbimento di NaCl e inibisce la secrezione di bicarbonato, questo spiega l'utilizzo della clonidina nel trattamento della diarrea nei diabetici con neuropatia autonoma. La clonidina, è utile anche nel trattamento di pazienti con dipendenza da alcool, tabacco, e altre droghe, ma sono ancora poco chiari i meccanismi d'azione del farmaco in queste situazioni.

Può essere usata in taluni pazienti sottoposti ad anestesia, perché riduce la quantità di anestetico richiesto e aumenta la stabilità emodinamica¹². Altri potenziali effetti benefici in anestesia includono: sedazione preoperatoria, ansiolisi, diminuzione delle secrezioni e analgesia; questi effetti sono propri anche di alcuni farmaci correlati come la dexmedetomidina, un agonista relativamente selettivo dei recettori α_2 con proprietà sedative.

La somministrazione transdermica di clonidina è stata utilizzata per ridurre le vampate di calore in menopausa, inoltre è stata utilizzata per la diagnosi differenziale in pazienti con ipertensione e sospetto feocromocitoma.

In pazienti con ipertensione primaria, la concentrazione plasmatica di noradrenalina risulta significativamente diminuita dopo una singola dose di clonidina, questa risposta non si è osservata in pazienti con feocromocitoma.

Tra gli utilizzi off-label della clonidina vi sono: il controllo della fibrillazione atriale, i disordini del deficit di attenzione e dell'iperattività, il ritardo di crescita nei bambini, la nefrotossicità da abuso di ciclosporina, la sindrome di Tourette, l'iperidrosi, le sindromi maniacali, il dolore epatico, la psicosi, la sindrome della gamba senza riposo, la colite ulcerosa, le reazioni infiammatorie indotte da allergeni nei pazienti con asma estrinseco.

2. Apraclonidina.

L'apraclonidina, è un agonista selettivo dei recettori α_2 e viene usato topicamente per ridurre la pressione endoculare attraverso una riduzione nella produzione dell'umore acqueo, la riduzione della pressione endoculare può verificarsi sia in presenza, sia in assenza di glaucoma senza che si abbiano effetti sulla pressione sistemica.

Il farmaco, viene usato nella terapia oculare più della clonidina e sembra non superi la barriera ematoencefalica. L'utilità clinica dell'apraclonidina, è più evidente quando si usa come terapia coadiuvante a breve termine nel glaucoma, soprattutto in quei pazienti la cui pressione endoculare non è ben controllata da altri agenti farmacologici come gli antagonisti dei recettori β , i parasimpaticomimetici o gli inibitori dell'anidrasi carbonica; il farmaco, è molto usato per controllare o prevenire l'aumento della pressione endoculare che si verifica nei pazienti sottoposti a trabeculoplastica al laser o a iridotomia.

3. Metildopa.

La metildopa è un agente antiipertensivo ad azione centrale; è metabolizzato nel cervello in metilnoradrenalina, questo composto attiva i recettori α_2 centrali e abbassa la pressione sistemica in maniera uguale alla clonidina.

AGONISTI SIMPATICOMIMETICI

1. Anfetamina.

L'anfetamina, è uno stimolatore del SNC, mentre a livello periferico ha azioni α e β come i farmaci simpatico mimetici ad azione indiretta. Come l'adrenalina, agisce dopo somministrazione per os e i suoi effetti durano per diverse ore.

1.1. Effetti cardiovascolari.

L'anfetamina, somministrata per os, innalza entrambi i tipi di pressione ematica; la frequenza cardiaca è, spesso, di riflesso diminuita e con dosi elevate possono verificarsi aritmie. L'output cardiaco non è influenzato dalle normali dosi terapeutiche e il flusso cerebrale non subisce variazioni.

L'l-isomero è più potente del d-isomero nelle azioni cardiache.

1.2. Effetti sulla muscolatura liscia.

In generale, la muscolatura liscia risponde all'anfetamina come risponde alle altre ammine simpatico mimetiche. L'azione contrattile dello sfintere vescicale è piuttosto marcata, per questo motivo il farmaco è stato utilizzato per il trattamento dell'enuresi e dell'incontinenza.

Gli effetti dell'anfetamina a livello gastrointestinale sono imprevedibili, se l'attività intestinale è elevata, il farmaco può dare rilassamento e ritardo del transito intestinale, se invece l'intestino è già rilassato si possono avere gli effetti opposti.

Il tono uterino viene, in genere, aumentato.

1.3.Sistema nervoso centrale.

L'anfetamina è un potente stimolatore del SNC, stimola il centro respiratorio midollare riducendo il grado di depressione centrale causato da altri farmaci; gli effetti stimolatori centrali, sembrano siano dovuti alla stimolazione corticale e alla probabile attivazione del sistema reticolare.

Al contrario, il farmaco può attenuare la scarica massima dell'elettroshock e può prolungare il periodo depressivo; il d-isomero è più potente di 3 o 4 volte del l-isomero nello stimolare il SNC.

Gli effetti psichici dipendono dalla dose, dallo stato mentale e dalla personalità del paziente; l'effetto principale di una dose orale di 10 o

30 mg. include: riduzione del periodo di sonno, aumento dell'attenzione e diminuzione del senso di fatica, aumento dell'autostima e della capacità di concentrazione, euforia e aumento della loquacità.

Il farmaco, migliora la performance nell'eseguire esercizi mentali non complessi, ma pur aumentando la capacità lavorativa si verifica un aumento del numero degli errori; negli atleti aumenta le performance e spesso il farmaco viene abusato per questo scopo.

Gli effetti non sono costanti e spesso possono invertirsi in seguito a sovradosaggio o per impiego frequente. Infatti, l'uso prolungato o l'impiego di dosi elevate sono, spesso, seguite da depressione e senso di stanchezza.

In molti soggetti, la somministrazione di anfetamina hanno manifestato segni quali: cefalea, palpitazioni, disturbi vasomotori, agitazione, confusione, apprensione, disforia, delirio e stanchezza.

1.4.Fatica e sonno.

In laboratorio, sono state ampiamente studiate la prevenzione e la riduzione della stanchezza, soprattutto in ambito militare.

Si ha aumento della capacità di compiere un'attività prima che si manifesti stanchezza, e gli effetti di quest'ultima sono parzialmente ridotti; miglioramenti impressionanti si hanno quando la performance può essere ridotta dalla stanchezza e dalla mancanza di sonno.

Le anfetamine, riducono la frequenza di errori di attenzione che possono menomare la performance, soprattutto dopo prolungati periodi di perdita di sonno e favoriscono l'esecuzione di compiti che richiedono una maggiore attenzione; la necessità di dormire può essere rimandata, ma non può essere evitata in maniera indefinita.

L'uso del farmaco, per un lungo periodo e in maniera discontinua, comporta il ritorno ai normali ritmi di sonno dopo circa 2 mesi.

1.5.Analgesia.

Le anfetamine ed alcune ammine simpatico mimetiche, hanno un leggero effetto analgesico, che non è sufficiente per essere utilizzate a questo scopo, tuttavia le anfetamine aumentano l'analgesia indotta dagli oppiacei.

1.6.Respirazione.

L'anfetamina, stimola il centro del respiro aumentando sia la frequenza sia la profondità respiratoria. Nelle persone sane, regolari dosi di farmaco non determinano apprezzabili aumenti della frequenza e del volume minuto; tuttavia, quando la respirazione è depressa da farmaci che agiscono a livello centrale, l'uso dell'anfetamina porta a ristimolo respiratorio.

1.7.Depressione dell'appetito.

L'anfetamina e farmaci simili sono stati utilizzati per il trattamento dell'obesità. La perdita di peso, in individui trattati con anfetamina, è sicuramente dovuta alla ridotta assunzione di cibo e solo in minima parte all'incremento del metabolismo.

Il sito d'azione è, probabilmente, nel centro ipotalamico della fame, infatti, l'iniezione di anfetamina in questa regione, e non solo nell'area ventromediale, sopprime l'assunzione di cibo.

I meccanismi d'azione neurochimici non sono chiari, ma possono coinvolgere un maggior rilascio di noradrenalina e/o dopamina¹³. Negli esseri umani, la tolleranza alla soppressione dell'appetito si sviluppa rapidamente, per questo motivo la costante diminuzione di peso, di solito, non si osserva in individui obesi, senza aver messo in atto anche misure di restrizione dietetica¹⁴.

1.8. Meccanismi d'azione sul SNC.

Sembra che, l'anfetamina eserciti i suoi effetti sul SNC attraverso il rilascio di ammine biogene dai loro siti di immagazzinamento delle terminazioni nervose.

Gli effetti dell'anfetamina sull'attenzione, la sua azione anoressica e l'effetto stimolatorio sull'apparato locomotore, sono probabilmente mediati dal rilascio di noradrenalina dai neuroni centrali adrenergici; questi effetti possono essere prevenuti, in animali da esperimento, utilizzando l' α -metiltirosina, un inibitore della tirosina idrossilasi e quindi della sintesi delle catecolamine.

Alcuni aspetti dell'attività locomotoria e di comportamenti stereotipati indotti dall'anfetamina sono, probabilmente, la conseguenza del rilascio di dopamina dalle terminazioni nervose dopaminergiche, in particolare dal neo striato. Per produrre questi effetti comportamentali, sono necessarie dosi elevate e questo è correlato con le più alte dosi di anfetamina richieste per il rilascio di dopamina da preparati istologici di cervello e dai sinaptosomi in vitro.

Inoltre, con elevati dosi di anfetamina si verificano disturbi della percezione ed evidenti comportamenti psicotici, questi effetti possono essere dovuti al rilascio di 5-idrossitriptamina dai neuroni serotonergici e di dopamina dal sistema mesolimbico con azione sui recettori centrali della 5-HT.

1.9. Tossicità ed effetti collaterali.

Gli effetti sul SNC comprendono: instancabilità, tremore, riflessi iperattivi, loquacità, irritabilità, insonnia, febbre ed euforia; possono pure aversi: confusione, aggressività, alterazioni della libido, ansietà, delirio, allucinazioni paranoiche, stato di panico e tendenze omicide e suicide in pazienti con malattie mentali.

Gli effetti a livello cardiovascolare comprendono: cefalea, pallore, rossore, palpitazioni, aritmie cardiache, dolore di tipo anginoso, ipo e ipertensione, collasso circolatorio e sudorazione abbondante. A livello gastrointestinale avremo: secchezza delle fauci, sapore metallico, anoressia, nausea, vomito, diarrea e crampi addominali.

Dosi letali determinano convulsioni e come, sono state, anche, osservate emorragie cerebrali.

Le dosi tossiche di anfetamina possono essere variabili; manifestazioni tossiche possono verificarsi, per reazione idiosincrasia, anche a piccole dosi (2 mg.), ma normalmente sono rare per dosi inferiori ai 15 mg. Reazioni importanti si hanno con dosi di 30 mg., anche se alcuni individui, che fanno uso cronico del farmaco, possono tollerare dosi di 400 o 500 mg.

Il trattamento dell'intossicazione acuta da anfetamina comprende l'acidificazione delle urine, mediante somministrazione di ammonio cloruro, che porta anche ad un aumento dell'eliminazione; per ridurre gli effetti sul SNC, è utile somministrare dei sedativi. L'innalzamento della pressione arteriosa può richiedere la somministrazione di nitroprussiato di sodio o di antagonisti dei recettori α adrenergici.

L'intossicazione cronica da anfetamina dà luogo agli stessi sintomi secondari ad un sovradosaggio; la perdita di peso è più accentuata. Gli effetti più comuni sono: allucinazioni vivide e paranoia che spesso sono scambiati per schizofrenia, la regressione dei sintomi è rapida dopo la sospensione del farmaco, ma spesso la condizione vira alla cronicità, in questi individui l'anfetamina può agire come fattore precipitante per lo sviluppo della schizofrenia.

Il farmaco deve essere usato solo sotto controllo medico, le controindicazioni e le precauzioni per l'utilizzo sono uguali a quelli descritti per l'adrenalina. Il suo uso è sconsigliato in pazienti con: anoressia, insonnia, astenia, personalità psicopatica o con storia di tendenza omicida o suicida.

1.10. Dipendenza e tolleranza.

Quando l'anfetamina e la destro anfetamina si utilizzano in maniera cronica, spesso si verifica dipendenza psicologica.

La tolleranza si sviluppa verso l'effetto anoressico del farmaco, ed è stata osservata anche quando vi è necessità di aumentare la dose per mantenere stabile l'umore in pazienti psichiatrici. La tolleranza è molto evidente in pazienti che dipendono dal farmaco, mentre non sono stati osservati evidenti effetti particolari nei pazienti che assumono giornalmente 1,7 mg. di farmaco.

Lo sviluppo della tolleranza non è costante, e casi di narcolessia sono stati trattati per anni senza che vi sia stata necessità di aumentare la dose.

1.11. Usi terapeutici.

L'anfetamina è principalmente usata per i suoi effetti sul SNC; la destro anfetamina, ha maggiori azioni sul SNC e meno azioni periferiche, è stato usato come farmaco off-label nel trattamento dell'obesità, della narcolessia e nei disordini di deficit-attenzione/iperattività.

2. Metanfetamina.

La metanfetamina, è chimicamente correlata all'anfetamina e all'efedrina. Nel cervello rilascia dopamina e altre ammine biogene, inibisce i carrier delle monoamine neuronali e vescicolari e anche le MAO.

Piccole dosi stimolano il SNC, ma non hanno significativi effetti periferici, in qualche caso dosi maggiori provocano un aumento delle pressioni sistolica e diastolica dovuta ad un'azione diretta sul cuore.

E' aumentato, anche, l'output cardiaco, anche se per riflesso può esserci una diminuzione della frequenza; la costrizione venosa porta ad aumento della pressione venosa periferica con aumento del ritorno venoso e dell'output cardiaco, che, probabilmente è responsabile dell'aumento della pressione arteriosa polmonare.

3. Metilfenidato.

Il metilfenidato è un derivato piperidinico strutturalmente correlato all'anfetamina. Il metilfenidato è un modesto stimolante del SNC, con attività più predominante sulle funzioni mentali che su quelle motorie. Dosi elevate producono segni di stimolazione generalizzata del SNC che possono portare a convulsioni, il farmaco è anche efficace nel trattamento della narcolessia e nel disordine di deficit-attenzione/iperattività.

Questo farmaco è rapidamente assorbito dopo somministrazione orale e raggiunge il picco plasmatico in circa 2 ore; il farmaco è un racemo e l'enantiomero (+) che è il più potente ha un'emivita di circa 6 ore, mentre l'enantiomero (-) ha un'emivita di circa 4 ore; la concentrazione del farmaco, nel cervello, è maggiore di quella plasmatica.

Il suo principale metabolita urinario è un composto di esterificato: l'acido ritalinico, che rappresenta l'80% della dose somministrata. L'uso di questo farmaco è controindicato nei pazienti con glaucoma.

4. Efedrina.

L'efedrina è un farmaco efficace dopo somministrazione orale, stimola la frequenza e l'output cardiaco e provoca un incostante aumento delle resistenze periferiche che dà luogo ad innalzamento della pressione sistemica. La stimolazione dei recettori α nelle cellule muscolari lisce vescicali può portare ad aumento della resistenza al flusso vescicale, mentre l'attivazione dei recettori β polmonari provoca vasodilatazione.

L'efedrina è un potente stimolante del SNC; dopo somministrazione orale, l'effetto del farmaco può persistere per ore, viene eliminato con le urine senza subire alterazioni e ha un'emivita che va da 3 a 6 ore.

4.1. Usi terapeutici e tossicità.

In passato, l'efedrina è stata usata per la sindrome di Adam-Stokes con blocco completo e come stimolante del SNC, nella narcolessia e negli stati depressivi, oggi in queste patologie è stata sostituita con altri farmaci, è anche molto meno usata come broncodilatatore a causa dello sviluppo degli agonisti selettivi dei recettori β_2 .

E' stata, anche, usata nel trattamento dell'incontinenza urinaria, anche se non è ben noto il meccanismo d'azione; inoltre, il farmaco può provocare ritenzione urinaria, in particolare nei pazienti che hanno una ipertrofia prostatica benigna.

E' stata utilizzata per il trattamento dell'ipotensione che si manifesta dopo anestesia spinale.

Tra gli effetti spiacevoli provocati dall'efedrina dobbiamo ricordare: l'ipertensione e l'insonnia, inoltre può essere pericolosa la somministrazione nei pazienti con problemi cardiovascolari.

ALTRI AGENTI SIMPATICOMIMETICI

La fenilefrina, la pseudoefedrina e la fenilpropanolamina, sono i farmaci simpatico mimetici più usati per controllare la congestione nasale.

La pseudo efedrina, ottenibile anche senza ricetta medica è disponibile in diverse forme farmaceutiche solide e liquide; la fenilpropanolamina, ha azioni identiche all'efedrina ma a differenza di questa stimola meno il SNC. Inoltre alcune preparazioni farmaceutiche di questi farmaci, usati come decongestionanti, sono spesso associati con un antagonista H₁ dell'istamina; la fenilpropanolamina, riduce il senso di fame ma con meccanismi diversi dell'anfetamina e può provocare ictus emorragico.

USI TERAPEUTICI DEI FARMACI SIMPATICOMIMETICI

La grande varietà di funzioni vitali che sono controllate dal sistema nervoso simpatico e il successo ottenuto nello sviluppare agenti terapeutici capaci di influenzare selettivamente i recettori adrenergici, ha portato a creare una classe di farmaci con un ampio numero di azioni terapeutiche.

1.Shock.

Lo shock, è una sindrome clinica caratterizzata da inadeguata perfusione dei tessuti, è di solito associata ad ipotensione e ultimamente, anche, a scompensi organici vari¹⁵. E' una condizione di emergenza a causa della deficienza di ossigeno e di nutrienti che si verifica nei diversi organi del corpo umano.

Le cause di shock comprendono: l'ipovolemia (per disidratazione o emorragia), lo scompenso cardiaco (per infarto cardiaco esteso, aritmie severe e difetti meccanici cardiaci), ostacoli all'output cardiaco (per embolia polmonare, tamponamento pericardico e dissezione aortica), disfunzioni circolatorie periferiche (per sepsi o anafilassi).

Recenti ricerche si sono orientati allo studio dell'aumento della permeabilità della mucosa gastrointestinale alle proteasi pancreatiche, e sul ruolo che questi enzimi possono avere nell'infiammazione micro vascolare e nello scompenso multi organo¹⁶.

Il trattamento dello shock, è rivolto principalmente ad eliminare la patologia di base e poi di ristabilire le normali condizioni emodinamiche. Malgrado l'eziologia, la caduta della pressione sistemica, porta ad una marcata attivazione del sistema nervoso simpatico, questo porta a vasocostrizione periferica e ad aumento della frequenza e della forza di contrazione miocardica. Negli stadi iniziali dello shock, ciò può mantenere la pressione sistemica e il flusso cerebrale a valori normali, anche se si ha una diminuzione dell'irrorazione renale della cute e di altri organi, con conseguente oliguria e acidosi metabolica¹⁷.

La terapia iniziale dello shock, si basa sulle norme più efficaci di BLS; è importante mantenere il volume ematico monitorando spesso i parametri emodinamici, altre terapie specifiche come l'uso di antibiotici nello shock settico vanno instaurate precocemente.

Se queste misure non danno un'adeguata risposta terapeutica, può essere necessario l'impiego di farmaci vasoattivi per correggere lo scompenso emodinamico. I recettori agonisti adrenergici, possono essere utilizzati per tentare di aumentare la contrattilità miocardica, o per modificare le resistenze vascolari periferiche.

In genere, gli agonisti dei recettori β aumentano la frequenza e la forza di contrazione miocardica; gli agonisti dei recettori α , invece, aumentano le resistenze vascolari periferiche e la dopamina determina vasodilatazione nei letti vascolari renali e spalancnici, oltre all'attivazione dei recettori β e α ¹⁸.

Lo shock cardiogeno dovuto ad infarto del miocardio ha una prognosi infausta, la terapia è basata essenzialmente nel mantenere la circolazione periferica, anche se la terapia migliore rimane quella della cateterizzazione precoce, seguita dalla rivascularizzazione chirurgica o dall'angioplastica.

L'intervento medico è mirato ad ottimizzare il preload, la contrattilità miocardica e le resistenze periferiche. Il preload può essere aumentato mediante la somministrazione di liquidi, mentre può essere ridotto utilizzando farmaci come i diuretici e i nitrati; diversi agenti simpatico mimetici sono stati utilizzati per aumentare la forza di contrazione, ma alcuni di questi presentano alcuni svantaggi: l'isopreterenolo, ha scarso effetto cronotropo e può aumentare la richiesta di ossigeno da parte del cuore, la noradrenalina intensifica la vasocostrizione periferica e l'adrenalina aumentando la frequenza cardiaca può portare a gravi aritmie; la dopamina è un buon agente inotropo che influenza meno la frequenza cardiaca di quanto fa l'isopreterenolo, facilita, anche, la vasodilatazione delle arterie renali e questa sua ultima azione può essere utilizzata per evitare ulteriori danni al rene, tuttavia quando vengono somministrate dosi elevate, (da 10 a 20 µg/Kg per minuto), causa vasocostrizione periferica ed anche renale.

Gli effetti farmacologici della dobutamina sono dovuti ai suoi stereoisomeri che portano ad aumento della contrattilità miocardica e minor aumento, sia della frequenza sia delle resistenze periferiche.

In alcuni pazienti con shock, l'ipotensione è così importante da richiedere l'utilizzo di farmaci vasocostrittori per mantenere adeguata la pressione ematica che serve alla perfusione del SNC¹⁹, per questo scopo sono stati usati α agonisti come: la noradrenalina, la fenilefrina, il metaraminolo, la mefentermina, la midodrina, l'efedrina, l'adrenalina, la dopamina e la metoxantina.

L'utilizzo di questi farmaci è particolarmente vantaggioso nei pazienti con insufficienza del sistema nervoso simpatico (per esempio dopo anestesia spinale).

Nei pazienti con shock cardiogeno, l'intensa vasocostrizione generalizzata riflessa, può ulteriormente compromettere il flusso in alcuni organi come il rene e l'intestino e portare ad un eccessivo aumento del lavoro cardiaco; al contrario i farmaci vasodilatatori come il nitroprussiato promuovono un adeguato flusso, senza influire sul lavoro cardiaco.

Le anomalie emodinamiche dello shock settico sono complesse e ancora non del tutto chiare, molti pazienti con questa patologia, all'inizio, hanno le resistenze periferiche basse o normali, probabilmente a causa della produzione endogena di ossido nitrico, e probabilmente perché l'output cardiaco può essere normale o di poco aumentato.

Se la sindrome progredisce, la depressione miocardica incrementa le resistenze periferiche privando i tessuti dell'ossigeno occorrente; nello shock settico il primo intervento terapeutico è la somministrazione di antibiotici. I dati sull'utilizzo di agenti adrenergici nello shock settico sono ancora pochi; la terapia con farmaci come la dopamina e la dobutamina richiedono il monitoraggio emodinamico, con personalizzazione della terapia in funzione delle condizioni cliniche del paziente.

2.Ipotensione.

I farmaci con predominante attività α agonista, sono usati per innalzare la pressione sanguigna in quei pazienti ove si verifica una caduta delle resistenze periferiche a causa di condizioni particolari come avviene, per esempio, nell'anestesia spinale e nell'intossicazione, per sovradosaggio, di farmaci antiipertensivi; l'ipotensione per se non è un'indicazione per l'utilizzo di questi farmaci, a meno che non sussistano condizioni di ipoafflusso in organi quali il cervello, il cuore o il rene; in questi casi, la terapia più appropriata è l'infusione di liquidi piuttosto che l'utilizzo di farmaci.

Nei pazienti sottoposti ad anestesia spinale, nei quali vi è un'interruzione dell'attivazione simpatica del cuore, l'infusione di efedrina porta ad aumento della frequenza cardiaca e delle resistenze periferiche, ma l'utilizzo frequente di questo farmaco può dar luogo a tachifilassi.

I pazienti con ipotensione ortostatica, spesso, rappresentano una sfida per la terapia farmacologica; le cause che portano a questa condizione possono essere molteplici, e possono includere anche la sindrome di Shy-Drager e l'insufficienza autonoma idiopatica. L'approccio terapeutico comprende la fisioterapia e l'utilizzo di alcuni farmaci, (fludocortisone, inibitori della sintesi delle prostaglandine, analoghi della somatostatina, caffeina, analoghi della vasopressina e antagonisti della dopamina).

L'agente farmacologico ideale, dovrebbe migliorare la costrizione venosa e produrre una relativa costrizione arteriosa, così da evitare condizioni ipertensive in posizione supina, ma un farmaco di questo tipo non è disponibile, anche se oggi vi è interesse, in questo senso, per la midodrina.

3.Ipertensione.

Nel trattamento dell'ipertensione, sono utilizzati gli agonisti dei recettori α_2 come la clonidina.

4.Aritmie cardiache.

La rianimazione polmonare, in pazienti che hanno avuto un arresto cardiaco per una fibrillazione ventricolare, per una dissociazione elettromeccanica o per una asistolia, può essere aiutata da un trattamento farmacologico.

L'adrenalina è un importante agente terapeutico per i pazienti che hanno avuto un arresto cardiaco, questo farmaco ed altri α agonisti incrementano la pressione diastolica e migliorano il flusso coronarico, gli alfa agonisti, inoltre, contribuiscono a mantenere un adeguato flusso cerebrale durante la rianimazione.

I vasi sanguigni cerebrali sono relativamente insensibili agli effetti vasocostrittori delle catecolamine, cosicché la pressione di perfusione risulta aumentata; di conseguenza, durante il massaggio cardiaco, l'adrenalina facilita la distribuzione del flusso sanguigno verso i distretti cerebrali e coronarico, e inoltre, attraverso un effetto β adrenergico rende la fibrillazione ventricolare più sensibile alla conversione elettrica, ma la dose ottimale di adrenalina nei pazienti con arresto cardiaco non è ancora ben definita; una volta ristabilito il normale ritmo può essere necessario trattare lo shock, l'ipotensione o le aritmie.

In pazienti con tachicardia parossistica sopraventricolare, specie se associata a moderata ipotensione, l'attenta somministrazione di un agonista α come la fenilefrina o la metoxamina utili per portare la pressione intorno ai 160 mmHg, può porre fine all'aritmia per aumento del tono vagale.

Questo metodo, con significativi effetti clinici sul nodo AV, è stato sostituito con il blocco dei canali del Ca^{+} , dall'uso di antagonisti β , dall'adenosina e dalla cardioversione elettrica.

Gli agonisti β come l'isopreterenolo, possono essere usati insieme o come terapia momentanea con l'atropina nei pazienti con marcata tachicardia e con ulteriore compromissione dell'emodinamica, tuttavia per una terapia a lungo termine è più opportuno l'impiego di un pacemaker.

5.Scompenso cardiaco congestizio.

La stimolazione dei recettori cardiaci β , è un importante meccanismo compensatorio per il mantenimento della funzione cardiaca nei pazienti con scompenso cardiaco congestizio²⁰

Mentre gli agonisti β , possono incrementare l'output cardiaco nell'emergenza acuta e nello shock, il loro uso nella terapia a lungo termine non è efficace

6.Effetti vascolari locali degli agonisti dei recettori α -adrenergici.

L'adrenalina è molto usata negli interventi chirurgici al naso, alla gola e alla laringe per il suo effetto costrittore sulla mucosa, viene così migliorata la visione del campo che può essere ostacolata da piccole emorragie, inoltre, la simultanea iniezione di adrenalina con un anestetico locale, ritarda l'assorbimento dell'anestetico e ne prolunga l'effetto.

L'iniezione di α agonisti nel pene, può essere utile per ridurre il priapismo, una complicanza che si verifica quando si usano antagonisti dei recettori alfa o inibitori delle PDES nel trattamento delle disfunzioni erettili. Sia la fenilefrina, sia l'oximetazolina, sono vasocostrittori efficaci quando sono applicati localmente durante interventi nei seni paranasali.

7.Decongestione nasale.

Gli agonisti dei recettori α , sono molto usati come decongestionanti nasali in pazienti con rinite allergica o vasomotoria, e nella rinite di pazienti con infezioni delle vie aeree superiori. Questi farmaci, probabilmente diminuiscono la resistenza al flusso respiratorio per diminuzione del volume della mucosa nasale.

I recettori che mediano questo effetto sembrano essere gli α_1 , ma è anche da notare come i recettori α_2 possano determinare la contrazione di arterie che irrorano la mucosa nasale, anche se la contrazione intensa può, alla fine, danneggiare la mucosa stessa. Un limite all'uso dei decongestionanti è la loro perdita di efficacia per il "rebound" dell'iperemia e per il peggioramento dei sintomi che si verifica

quando si interrompe il farmaco, sebbene ancora non molto chiaro, sembra che ciò sia dovuto ad una desensibilizzazione dei recettori e dal danno subito dalla mucosa.

Sembra che solo gli agonisti selettivi per i recettori α_1 , non provochino danni alla mucosa; come decongestionanti, gli agonisti alfa possono essere somministrati sia oralmente, sia topicamente.

L'efedrina per os, causa spesso effetti collaterali a livello del SNC; la pseudo efedrina è uno stereoisomero dell'efedrina ma meno potente di questa nell'indurre tachicardia, aumento della pressione ematica e stimolazione del SNC.

I decongestionanti simpatico mimetici devono essere usati con cautela nei pazienti con ipertensione, in pazienti con ipertrofia prostatica e sono controindicati ai pazienti che assumono inibitori delle MAO.

I decongestionanti topici sono usati in modo particolare nella rinite acuta per il loro più selettivo sito d'azione, ma non devono essere usati molto a causa del loro effetto "rebound", effetto meno evidente per i decongestionanti orale, che però sviluppano maggiori effetti collaterali a livello sistemico.

I pazienti con ipertensione o ischemia miocardica devono usare molta cautela nell'utilizzo di preparati che contengono farmaci simpatico mimetici.

8.Reazioni allergiche.

L'adrenalina è il farmaco di elezione per annullare le reazioni da ipersensibilità, (da cibo, da morso di insetti o da allergia a farmaci).

Una iniezione sottocutanea di adrenalina, elimina rapidamente il prurito, il gonfiore alle labbra, alle palpebre e alla lingua. In alcuni pazienti, l'attenta infusione endovenosa di adrenalina può essere utile per avere un immediato effetto farmacologico; questo trattamento può salvare la vita quando vi è edema della glottide e ipotensione o shock per reazione anafilattica.

In aggiunta ai suoi effetti cardiovascolari, l'adrenalina sembra che attivi i recettori β che sopprimono il rilascio di mediatori come l'istamina e i leucotrieni dalle mastzellen.

Sebbene ai pazienti con ipersensibilità grave possono essere somministrati farmaci antiistaminici e glucocorticoidi, l'adrenalina, in questi casi rimane il farmaco gold standard.

9.Narcolessia.

La narcolessia è caratterizzata da sonno profondo e attacchi di sonno che possono verificarsi improvvisamente in condizioni che normalmente non portano al sonno; alcuni pazienti rispondono bene al trattamento con antidepressivi o con inibitori delle MAO, in alternativa vengono usati agenti stimolanti il SNC come l'anfetamina, la dextroanfetamina e la metanfetamina²¹, anche il modafinil, uno stimolante del SNC ha dato buoni risultati²².

Il motivo per cui si instaura la narcolessia non è ancora chiaro e può non interessare il coinvolgimento dei recettori adrenergici; la terapia con anfetamine ha come rischio l'abuso e lo sviluppo di tolleranza, infatti si possono sviluppare: depressione, irritabilità e paranoia.

Le anfetamine influenzano il sonno notturno, ciò aumenta, nei pazienti che ne fanno uso, la possibilità che possano svilupparsi attacchi di sonno durante il giorno.

La narcolessia, in rari casi, è causata dalla mutazione dei neuro peptidi orexinici collegati che sono presenti nell'ipotalamo laterale o nei recettori a proteina G a loro collegati²³. Sebbene alcuni soggetti con narcolessia non presentano mutazioni, il livello di orexine nel SCF è marcatamente diminuito, suggerendoci che la deficienza del segnale orexinico gioca un ruolo in questa patologia.

10.Riduzione del peso.

L'obesità si manifesta come conseguenza di un bilancio positivo calorico. Il peso ottimale, negli individui, è il risultato di un adeguato introito di calorie con la dieta e l'attività fisica svolta dal soggetto; fallendo questo obiettivo, per il controllo del peso sono stati utilizzati rimedi che comprendono sia il trattamento farmacologico, sia la chirurgia.

Si è visto che l'anfetamina produceva perdita di peso in individui con narcolessia, ed è stata, quindi, utilizzata nel trattamento dell'obesità; il farmaco provoca perdita di peso per perdita dell'appetito e non perché aumenta il consumo energetico.

Altri farmaci anoressizzanti comprendono: la metanfetamina, la dextroanfetamina, la fentermina, la benzoanfetamina, la fendimetrazina, etc...

In studi a breve termine a doppio cieco, (superiori alle due settimane), i farmaci similanfetaminici si sono mostrati più efficaci nell'indurre perdita di peso dei placebo; tuttavia, per ottenere una reale perdita di peso, in un trattamento a lungo termine, questi farmaci non devono essere sospesi²⁴.

Gli effetti collaterali comprendono: l'abuso e l'assuefazione a questi farmaci, peggioramento dell'ipertensione, (sebbene in alcuni soggetti si sia osservata ipotensione, probabilmente come conseguenza della perdita di peso), disturbi del sonno, palpitazioni e secchezza delle fauci.

Nelle cavie, gli agonisti dei recettori β_3 , svolgono un ruolo determinante come recettori antiobesità e antidiabete.

11. Disordini deficit-attenzione/iperattività (ADHD).

Questa sindrome, solitamente dell'infanzia, è caratterizzata da eccessiva attività motoria, difficoltà nel mantenere l'attenzione e impulsività, i bambini con questa sindrome hanno difficoltà a scuola, scarse capacità relazionali ed eccitabilità.

Un notevole numero di bambini con questa patologia, spesso la presentano anche in età adulta, anche se con manifestazioni diverse e in questo caso è di molto aiuto la terapia comportamentale.

Le catecolamine, possono essere utilizzate nel controllo dell'attenzione a livello della corteccia cerebrale e un notevole numero di farmaci, aventi effetto stimolante, sono stati utilizzati nel trattamento dell'ADHD, specialmente nei casi più gravi.

La dextroanfetamina si è rivelata più efficace dei placebo, il metilfenidato si è rivelato essere molto efficace nei bambini con ADHD e a tutt'oggi è il più utilizzato²⁵.

Il trattamento può iniziare con una dose di 5 mg. di metilfenidato al mattino e a pranzo, la dose può essere gradualmente incrementata in funzione delle risposte del paziente che sono riferite dai genitori, dai medici e dagli insegnanti, ma la dose totale giornaliera non deve superare i 60 mg. anche se a causa della sua breve durata d'azione molti bambini necessitano di due o tre dosi di metilfenidato al giorno.

Gli effetti collaterali che possono verificarsi comprendono: insonnia, dolori addominali, anoressia e perdita di peso con ritardo nella crescita.

ALLEGATI

ADRENALINA

ADRENALINA fl 1mg/1ml

Catecolamina endogena agonista $\alpha - \beta$ adrenergico non selettivo.

EFFETTI CARDIOVASCOLARI.

- Vasocostrittore arteriolare e venoso.
- Azione inotropica e cronotropica positiva, ne consegue: aumento della FC, aumento della gittata cardiaca, aumento del consumo di ossigeno, aumento della PAS e PA differenziale, lieve riduzione delle resistenze periferiche totali, resistenze arteriose e venose polmonari aumentate.

EFFETTI POLMONARI.

- Potente broncodilatatore.

EFFETTI METABOLICI.

- Aumento della glicemia, aumento del consumo di ossigeno.

EFFETTI DI ANTAGONISMO DELL'ISTAMINA.

CARATTERISTICHE DEL FARMACO:

Emivita: 1 – 2 minuti.

Comparsa azione dopo somministrazione: 1 – 2 minuti.

Durata azione: 2 – 5 minuti.

Risposta renale: 20 – 30 minuti.

Metabolizzata da MAO e COMT.

Eliminazione: renale.

INDICAZIONI D'IMPIEGO:

- Arresto cardiaco.

- Anafilassi.
- Grave crisi asmatica.

CONTROINDICAZIONI:

ASSOLUTE:

- Ipersensibilità al farmaco.

RELATIVE:

- IMA.
- Ipertensione.
- Ipertiroidismo.
- Malattie vascolari occlusive severe.
- Diabete mellito.
- Glaucoma.
- Feocromocitoma.
- Utilizzo di β bloccanti.
- Gravidanza a termine.

EFFETTI INDESIDERATI:

- **Cardiovascolari:** aritmie ventricolari e sopraventricolari, EPA (da crisi ipertensive), angor, ipertensione.
- **Sistema nervoso centrale:** nausea, vomito, tremori, cefalea, convulsioni, emorragia (da crisi ipertensiva).
- **Metabolici:** ipoK, acidosi metabolica.
- **Renali:** riduzione del flusso ematico.
- **Locali:** necrosi periva sale in caso di stravasato.

AVVERTENZE D'USO:

- Non mescolare con soluzioni alcaline.
- Non aggiungere ad altri farmaci.
- In caso di soluzione colorata il farmaco è ossidato e può perdere efficacia.
- Utilizzare vene di grosso calibro.
- In pazienti vasculopatici e diabetici, infusioni protratte e ad alte dosi possono causare gangrena delle estremità per l'azione alfa costrittrice dell'adrenalina.
- Il trattamento contemporaneo, con anti MAO, antidepressivi triciclici, ormoni tiroidei, clorfenamina, potenzia l'effetto dell'adrenalina.
- Il trattamento contemporaneo con alotano ed analoghi, aumenta il rischio di aritmie.
- Il trattamento contemporaneo con beta bloccanti, diminuisce l'effetto cronotropo ed aumenta l'effetto vasopressorio dell'adrenalina.
- Il trattamento contemporaneo con alfa bloccanti inibisce la vasocostrizione alfa mediata dell'adrenalina.
- In pazienti con cardiopatia ischemica va utilizzata con prudenza perché l'incremento della frequenza cardiaca, della PA e dell'inotropismo aumentano il consumo di O₂, con possibile estensione dell'area infartuale.
- Dosi elevate possono ridurre il filtrato glomerulare per la vasocostrizione generalizzata.

CONTROLLI DOPO SOMMINISTRAZIONE.

Fc, PA, ECG, diuresi oraria, K, monitoraggio emodinamico invasivo.

CONTROLLI DOPO SOMMINISTRAZIONE.

Fc, PA, ECG, diuresi oraria, K, monitoraggio emodinamico invasivo.

CONTROLLO DELLE COMPLICANZE.

- Normalmente la sospensione o la riduzione del dosaggio sono sufficienti in considerazione della breve emivita.
- In caso di aritmia procedere con terapia tradizionale, cautela nell'utilizzo di beta bloccanti.
- In caso di ipertensione somministrare vasodilatatori.

- In caso di necrosi perivasale, infiltrazione locale di 5 – 10 mg. di fentolamina in 10 – 15 ml di soluzione fisiologica.

POSOLOGIA E MODALITA' DI SOMMINISTRAZIONE.

Si utilizza la via endovenosa (EV), endotracheale, sottocutanea (SC), soluzioni compatibili sono: la fisiologica allo 0,9% e la glucosata al 5%.

ARRESTO CARDIACO (somministrazione EV)

- Iniziale: 1 mg EV, ripetibile dopo 3 – 5 minuti seguiti da 20 ml di soluzione di lavaggio.
- Esistono schemi alternativi per la seconda dose (classe IIb):
- Ø Intermedia: 2 – 5 mg EV ripetibile dopo 3 – 5 minuti.
- Ø Incrementale: 1 – 3 – 5 mg EV ogni 5 minuti.
- Ø Alta: 0,1 mg/Kg Ev ogni 3 – 5 minuti.

ARRESTO CARDIACO (somministrazione endotracheale).

- 2 – 2,5 mg diluiti in 10 ml di soluzione fisiologica.

ANAFILASSI O GRAVE CRISI ASMATICA.

- 0,3 – 0,5 mg SC, ripetibile ogni 5 – 10 minuti fino a risoluzione della sintomatologia od alla scomparsa di effetti indesiderati.
- 0,2 – 0,5 mg EV, ripetibile ogni 5 – 10 minuti fino a risoluzione della sintomatologia od alla scomparsa di effetti indesiderati.

•

DOPAMINA

Catecolamina endogena precursore dell'adrenalina, è un agonista dei recettori α , β_1 e δ adrenergici. Sono stati identificati due sottotipi di recettori δ :

- δ_{A1} postsinaptici, con effetto vasodilatatorio.
- δ_{A2} presinaptici (localizzati soprattutto nel tessuto nervoso), la loro stimolazione diminuisce il rilascio di noradrenalina provocando vasodilatazione, aumenta la sintesi e il rilascio di dopamina, diminuisce la secrezione di aldosterone indotta dall'angiotensina II.

L'effetto di stimolazione dei recettori dipende dalla dose utilizzata:

- 1 – 3 $\mu\text{g/Kg/min}$:
- Ø Stimolazione dei recettori δ_{A1} , con vasodilatazione renale, mesenterica, coronarica ed intestinale con maggiore perfusione degli organi, aumento della diuresi ed aumentata escrezione di Na.
- 5 – 10 $\mu\text{g/Kg/min}$:
- Ø Stimolazione dei recettori β_1 , con effetto inotropo e cronotropo positivo, con aumento della portata cardiaca senza aumento della pressione di incuneamento polmonare.
- Ø Aumento del rilascio di noradrenalina con aumento della contrattilità, aumento della frequenza cardiaca, aumento della gittata cardiaca, aumento della PAS e PA differenziale, non si modificano le resistenze periferiche.
- 10 $\mu\text{g/Kg/min}$:
- Ø Stimolazione dei recettori α con aumento delle resistenze periferiche, aumento della pressione polmonare di incuneamento e diminuzione del flusso renale.

CARATTERISTICHE DEL FARMACO.

Emivita di 1 – 2 minuti.

Comparsa d'azione dopo somministrazione 2 – 4 minuti.

Massimo dell'azione dopo somministrazione 10 minuti.

Durata d'azione non superiore a 10 minuti.

Risposta renale entro 20 – 30 minuti.

Metabolizzata da MAO e COMT.

Eliminazione renale, solo una piccola parte viene escreta inalterata.

INDICAZIONI D'IMPIEGO.

- Stato di shock ed in particolare:
- Ø Settico a dosaggio β .
- Ø Neurogeno a dosaggio α .
- Ø Anafilattico a dosaggio α .
- Ø Ipovolemico a dosaggio δ .
- Ø Cardiogeno a dosaggio δ .
- Insufficienza renale acuta.

CONTROINDICAZIONI.

ASSOLUTE:

- Ipersensibilità al farmaco.
- Feocromocitoma.
- Aritmie ventricolari.

RELATIVE:

- Stenosi aortica severa.
- Aritmie ipercinetiche.
- Malattie vascolari occlusive severe.
- Cardiopatia ipertrofica ostruttiva.

EFFETTI INDESIDERATI.

- Cardiovascolari, ipertensione, BEV, tachicardia sinusale, angor.
- Sistema nervoso centrale, nausea cefalea.
- Metabolici, ipoK.
- Polmonari, asma per ipersensibilità al K metabisolfito presente nella preparazione.
- Locali, necrosi periva sale in caso di stravasato.

AVVERTENZE D'USO.

- Non mescolare con soluzioni alcaline.
- Non somministrare bolo iniziale.
- Non aggiungere ad altri farmaci.
- Utilizzare vene di grosso calibro.
- In caso di stravasato può causare necrosi periva sale.
- In pazienti vasculopatici e diabetici, infusioni protratte ad alte dosi possono causare gangrena delle estremità per azione α costrittrice del farmaco.
- Il trattamento contemporaneo con anti MAO aumenta gli effetti cardiovascolari della dopamina, con aumento della PA e del rischio di aritmie, utile utilizzare la dopamina a dosaggi ridotti (1/10 della dose convenzionale).
- Il trattamento contemporaneo con antidepressivi triciclici, cocaina, levodopa, simpatico mimetici, inibitori della fosfodiesterasi aumenta gli effetti cardiovascolari della dopamina con aumento della PA e del rischio di aritmie.
- Il trattamento contemporaneo con alotano ed analoghi aumenta il rischio di aritmie.
- Il trattamento contemporaneo con β bloccanti diminuisce gli effetti cardiaci β mediati del farmaco.
- Il trattamento contemporaneo con fenitoina può causare ipotensione, bradicardia, convulsioni.
- In pazienti con cardiopatia ischemica va utilizzata con prudenza perché l'incremento della frequenza cardiaca, della PA e dell'inotropismo aumentano il consumo di O_2 , con possibile estensione dell'area infartuale, utile utilizzare la dopamina a dosaggi ridotti.
- Prima di iniziare un trattamento con la dopamina la volemia deve essere adeguata.
- Dosi elevate possono ridurre il filtrato glomerulare per la vasocostrizione generalizzata.
- La sospensione deve essere graduale per evitare l'ipotensione.

CONTROLLI DOPO SOMMINISTRAZIONE.

Fc, PA, ECG, diuresi oraria, K, monitoraggio emodinamico invasivo.

CONTROLLO DELLE COMPLICANZE.

- Normalmente la sospensione o la riduzione del dosaggio sono sufficienti in considerazione della breve durata.

- In caso di aritmia procedere con terapia tradizionale.

- In caso di necrosi periva sale, infiltrazione locale di 5 – 10 mg di fentolamina in 10 – 15 ml di soluzione fisiologica.

POSOLOGIA E MODALITA' DI SOMMINISTRAZIONE.

Si utilizza la via venosa, soluzioni compatibili sono: Ringer, fisiologica allo 0,9% e fisiologica allo 0,45%.

TIPOLOGIA DI SOMMINISTRAZIONE:

- Pompa peristaltica: 1 fl in 250 ml di soluzione oppure 2 fl in 500 ml di soluzione:

- Ø 5 µg/Kg/min 30 ml/h.

- Ø 10 µg/Kg/min 60 ml/h.

- Ø 15 µg/Kg/min 90 ml/h.

- Pompa siringa:

- Ø 5 µg/Kg/min 6 ml/h.

- Ø 10 µg/Kg/min 12 ml/h.

- Ø 15 µg/Kg/min 18 ml/h.

Se necessario aumentare ogni 10 minuti di 2 – 5 µg/Kg/min, in base alla risposta emodinamica ed alla gravità del quadro clinico.

FORMULA PER CALCOLO DEL FARMACO DA SOMMINISTRARE

(in 250 ml di soluzione)

Dosaggio desiderato x peso in Kg x 0,075 = velocità di infusione.

BIBLIOGRAFIA

1. Sun, D., Huang, A., Mital, S., *et al.* Norepinephrine elicits β_2 -receptor-mediated dilation of isolated human coronary arterioles. *Circulation*, **2002**, 106:550-555.
2. Missale, C, Nash, S.R., Robinson, S.W., Jaber, M., and Caron, M.G. Dopamine receptors: from structure to function. *Physiol.Rev.*, **1998**, 78: 189-225.
3. Ruffolo, R.R., Jr. The pharmacology of dobutamine. *Am. J. Med. Sci.*, **1987**, 294:244-248.
4. Madu, E.C., Ahmar, W., Arthur, J., and Fraker, T.D., Jr. Clinical utility of digital dopamine stress echocardiography in the noninvasive evaluation of coronary artery disease. *Arch. Intern. Med.*, **1994**, 154:1065-1072.
5. Seale, J.P. Whither β -adrenoceptor agonist in the treatment of asthma? *Prog. Clin. Biol.Res.*, **1988**, 263:367-377.
6. Redington, A.E. Step one for asthma treatment: β_2 -agonist or inhaled corticosteroids? *Drug*, **2001**, 61:1231-1238.
7. Suissa, S., Ernst, P., Boivin, J.F., *et al.* A cohort analysis of excess mortality in asthma and the use of inhaled β -agonists. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.*, **1994**, 149:604-610.
8. Hancox, R.J., Aldridge, R.F., Cowan, J.O., *et al.* Tolerance to β -agonist during acute bronchoconstriction. *Eur. Respir. J.*, **1999**, 14:283-287.
9. McClellan, K.J., Wiseman, L.R., and Wild, M.I. Midodrine. A review of its therapeutic use in the management of orthostatic hypotension. *Drugs Aging*, **1998**, 12:76-86.
10. Alward, W.L. Medical management of glaucoma. *N. Engl. J. Med.*, **1998**, 339:1298-1307.
11. Zhu, Q.-M., Lesnick, J.D., Jasper, J.R., *et al.* Cardiovascular effects of rilmedidine, monoxidine and clonidine in conscious wild-type and D79N α_{2A} -adrenoreceptor transgenic mice. *Br. J. Pharmacol.*, **1999**, 126:1522-1530.
12. Hayashi, Y., and Maze, M. α_2 Adrenoreceptor agonist and anaesthesia. *Br. J. Anaesth.*, **1993**, 71:108-118.

- **13.** Samanin, R, and Garattini, S. Neurochemical mechanism of action of anorectic drugs. *Pharmacol. Toxicol.*, **1993**, 73:63-68.
- **14.** Bray, G.A. Use and abuse of appetite-suppressant drugs in the treatment of obesity. *Ann. Intern. Med.*, **1993**, 119:707-713.
- **15.** Hollenberg, S.M., Kavinsky, C.J., and Parrillo, J.E. Cardiogenic shock. *Ann. Intern. Med.*, **1999**, 131:47-59.
- **16.** Schmid-Schonbein, G., and Hugli, T. A new hypothesis for microvascular inflammation in shock and multiorgan failure: self-digestion by pancreatic enzymes. *Microcirc.*, **2005**, 12:71-82.
- **17.** Ruffolo, R.R., Jr. Fundamentals of receptor theory: basic for shock research. *Circ. Shock*, **1992**, 37:176-184.
- **18.** Breslow, M.J., and Ligier, B. Hyperadrenergic states. *Crit. Care Med.*, **1991**, 19:1566-1579.
- **19.** Kulka, P.J., and Tryba, M. Inotropic support of the critically ill patient. A review of the agent. *Drugs*, **1993**, 45:654-667.
- **20.** Francis, G.S., and Cohn, J.N. The autonomic nervous system in congestive heart failure. *Ann. Re. Med.*, **1986**, 37:235-247.
- **21.** Mitler, M.M., Erman, M., and Hajdukovic, R. The treatment of excessive somnolence with stimulant drugs. *Sleep*, **1993**, 16:203-206.
- **22.** Fry, J.M. Treatment modalities for narcolepsy. *Neurology*, **1998**, 50(2 suppl 1):S43-S48.
- **23.** Mignot, E. Sleep, sleep disorders, and hypocretin (orexin). *Sleep Med.*, **2004**, 5:S2-S8.
- **24.** Bray, G.A. Use and abuse of appetite-suppressant drugs in the treatment of obesity. *Ann. Intern. Med.*, **1993**, 19:1566-1579.
- **25.** Swanson, J.M., and Volkow, N.D. Serum and brain concentrations of methylphenidate: implication for use and abuse. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, **2003**, 27:615-621.