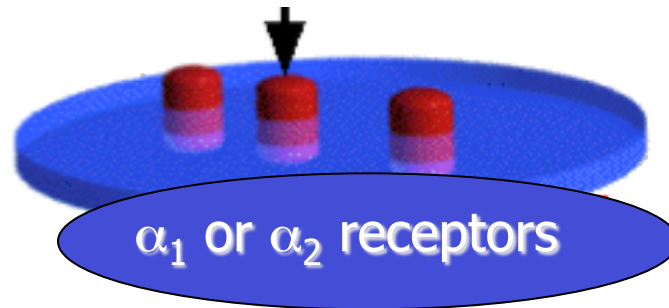


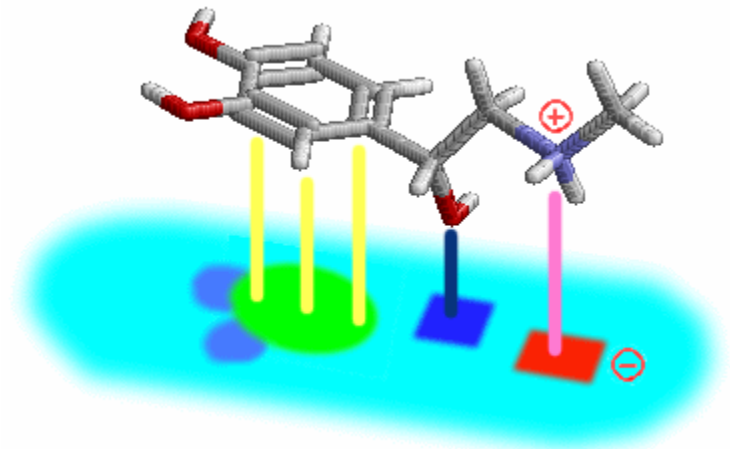
# ANTAGONISTI ADRENERGICI

## $\alpha$ -ANTAGONISTI

- *Sulla base della categoria recettoriale*
- Non selettivi
- $\alpha_1$ - selettivi
- $\alpha_2$ - selettivi



- *Sulla base del legame col recettore*
- Competitivi
- Non competitivi





# Sistema cardiovascolare: blocco $\alpha 1$

---

- Rilassamento muscolatura liscia vascolare
- Diminuzione resistenze periferiche
- Diminuzione pressione arteriosa

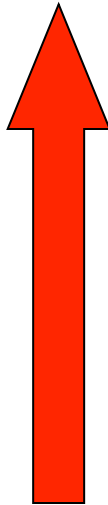




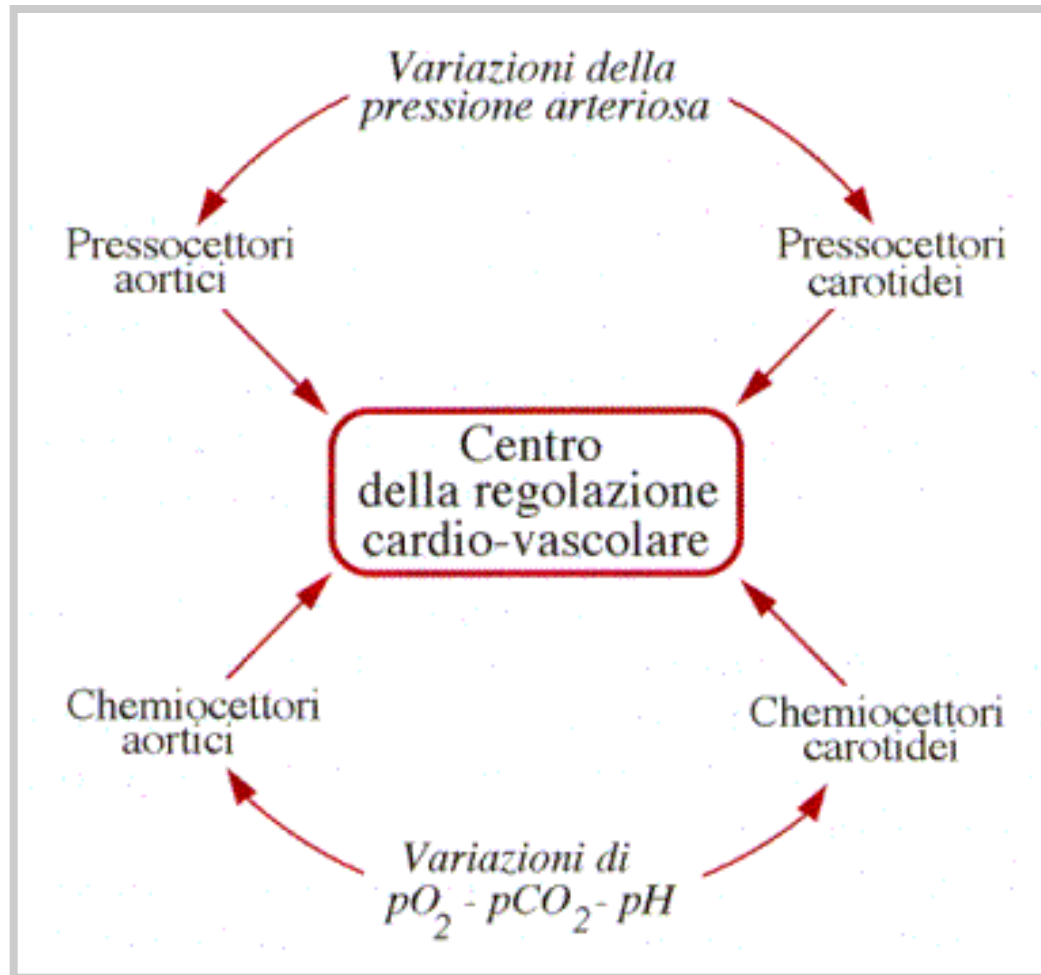
# Sistema cardiovascolare: blocco $\alpha_1$

---

- Gittata cardiaca riflessa aumentata
- Frequenza cardiaca aumentata
- Ritenzione dei fluidi

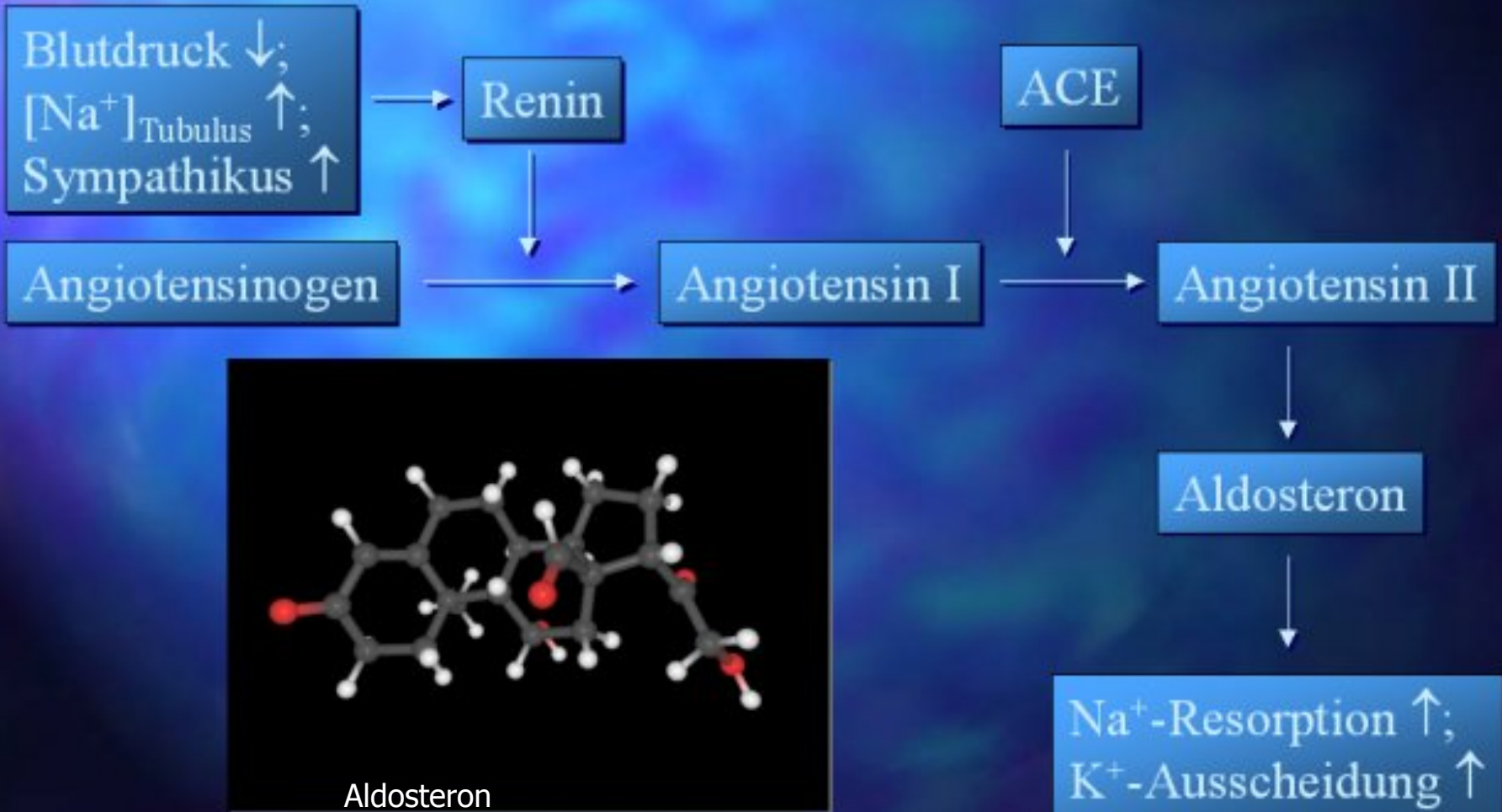


# Riflesso barocettoriale



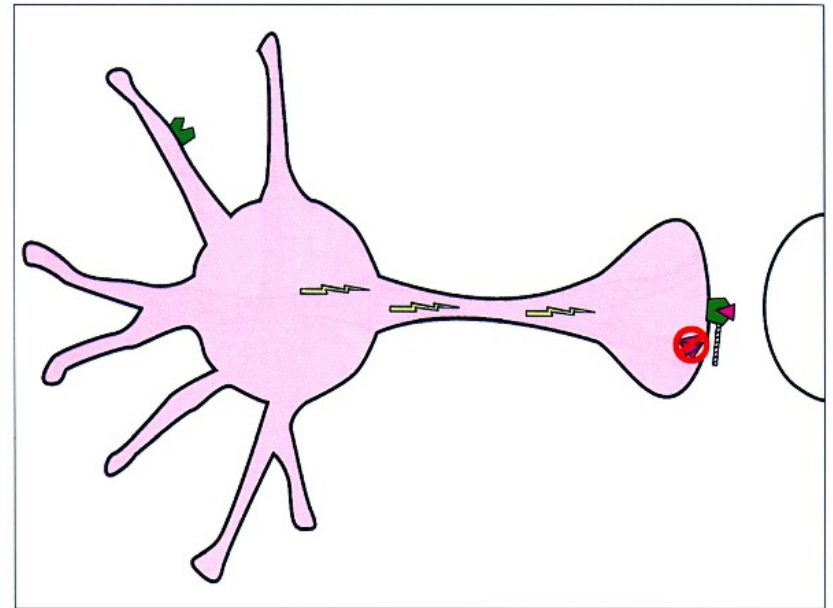


# Sistema renina-angiotensina



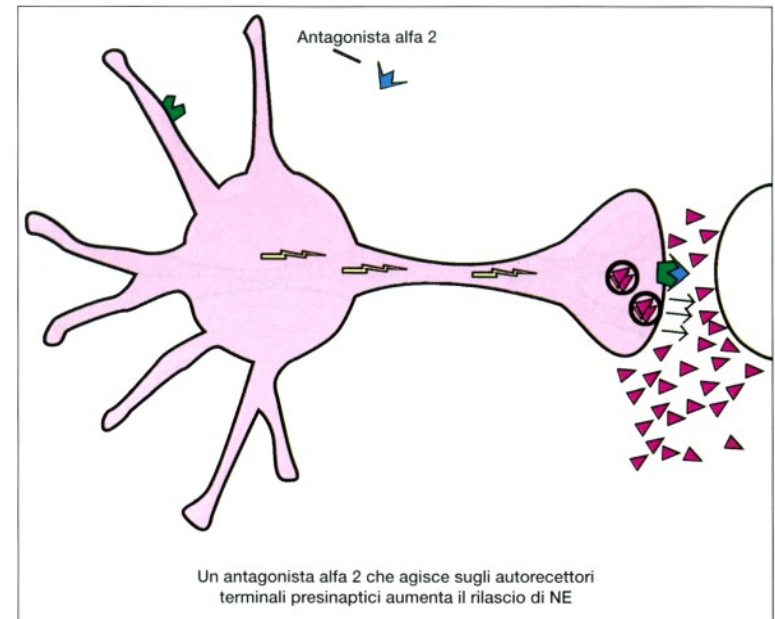
# Sistema cardiovascolare: $\alpha 2$

- Inibizione del rilascio di NA
- Regolazione simpatica a livello centrale
- Preferenza verso le catecolamine circolanti
- Vasodilatazione indiretta



# Sistema cardiovascolare: blocco $\alpha_2$

- Aumento del rilascio di NA
- Attivazione  $\alpha_1$
- Attivazione  $\beta_1$
- Aumento della pressione

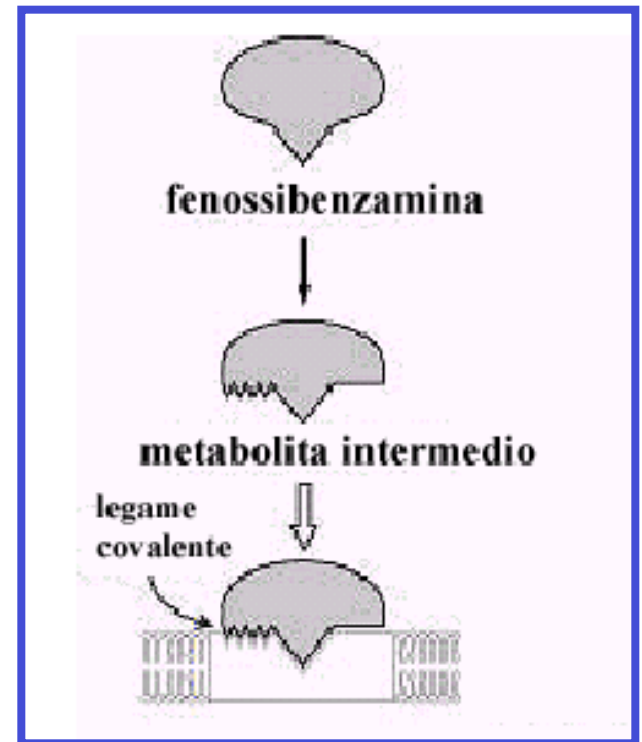


# $\alpha$ -ANTAGONISTI NON SELETTIVI

## IRREVERSIBILI NON COMPETITIVI

### **Aloalchilamine: Fenossibenzamina**

- affinità per  $\alpha_1 > \alpha_2$
  - lunga durata d'azione
  - legame covalente anche con altri recettori
- 
- **Effetti farmacologici**
    - Calo delle resistenze periferiche
    - Aumento gittata cardiaca
    - Inibisce il reuptake di catecolamine
    - Blocco dei recettori 5HT, Istamina, Ach
    - Ipotensione posturale secondaria





# $\alpha$ -ANTAGONISTI NON SELETTIVI

---

## COMPETITIVI

### **Imidazoline: Fentolamina e Tolazolina**

- affinità per  $\alpha_1 = \alpha_2$
- durata d'azione molto inferiore rispetto alle alcolchilamine
- legame al recettore di natura non covalente
- Azione su altri sistemi (serotonina; rilascio H da Mz)
- Aritmie riflesse

# $\alpha$ -ANTAGONISTI NON SELETTIVI: Usi terapeutici

- Crisi ipertensive
- Feocromocitoma
- Iperplasia prostatica benigna
- Impotenza maschile





# $\alpha$ 1-ANTAGONISTI SELETTIVI

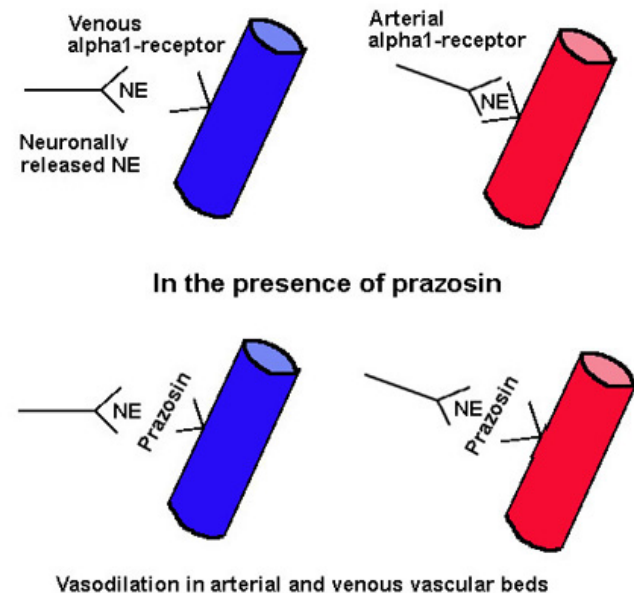
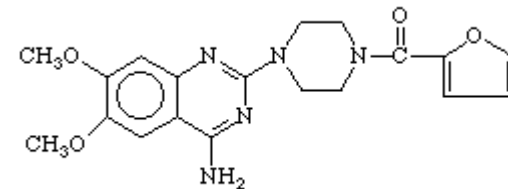
---

*Derivati delle chinazoline*

- Prazosina
- Terazosina
- Trimazosina
- Doxazosina
- Alfuzosina
- Bunazosina

# Prazosin: Proprietà farmacologiche

- Caduta delle resistenze vascolari periferiche
- **Non produce tachicardia riflessa**
- **Non aumenta la gittata cardiaca**
- **Non promuove il rilascio di NA**
- Diminuisce il precarico cardiaco
- Agisce sulla regolazione simpatica del SNC







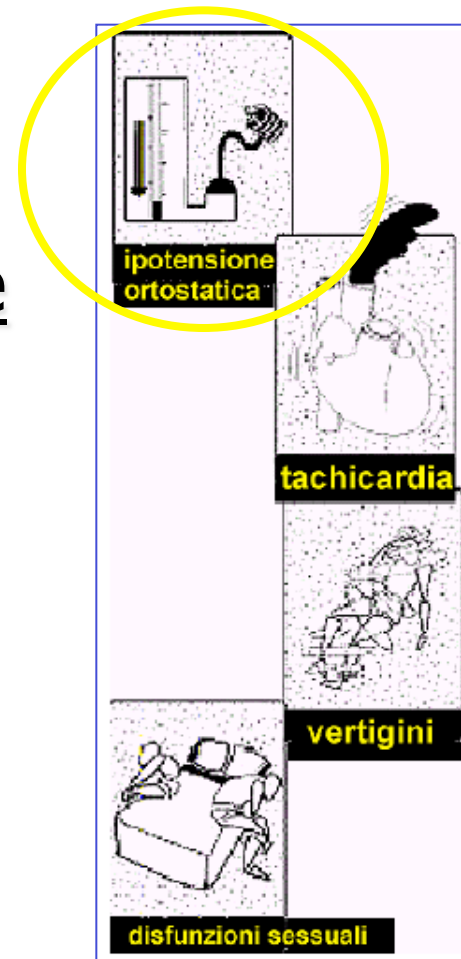
# $\alpha$ 1-ANTAGONISTI: usi terapeutici

---

- Feocromocitoma
- Iperplasia prostatica benigna
- Trattamento dell'ipertensione sistemica primaria
- Insufficienza cardiaca congestizia
  
- Migliorano il profilo metabolico

# $\alpha$ 1-ANTAGONISTI: effetti collaterali

- Effetto prima dose
- Cefalea
- Vertigini
- Disturbi sessuali



# Alcaloidi della segale cornuta

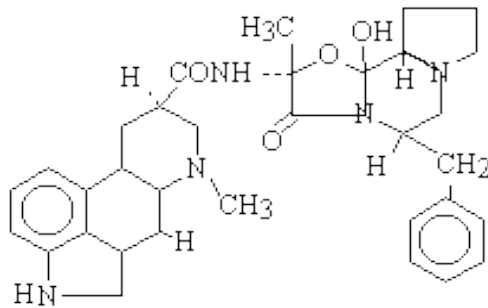


# Alcaloidi della segale cornuta

- *Claviceps purpurea*
- Azioni simpaticolitiche



# Alcaloidi della segale cornuta



ergotamina

## ■ Usi terapeutici

- emicrania
- stimolazione contrazione della muscolatura dell' utero post-parto

## ■ ergotossina



## Altri $\alpha$ 1-ANTAGONISTI

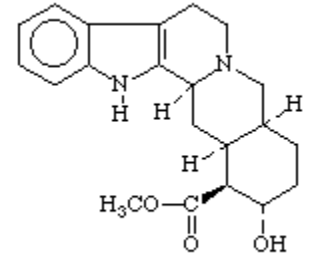
---

- Indoramina
- Urapidil
- *Impiego clinico limitato*





# YOHIMBINA



*Rauwolfia*



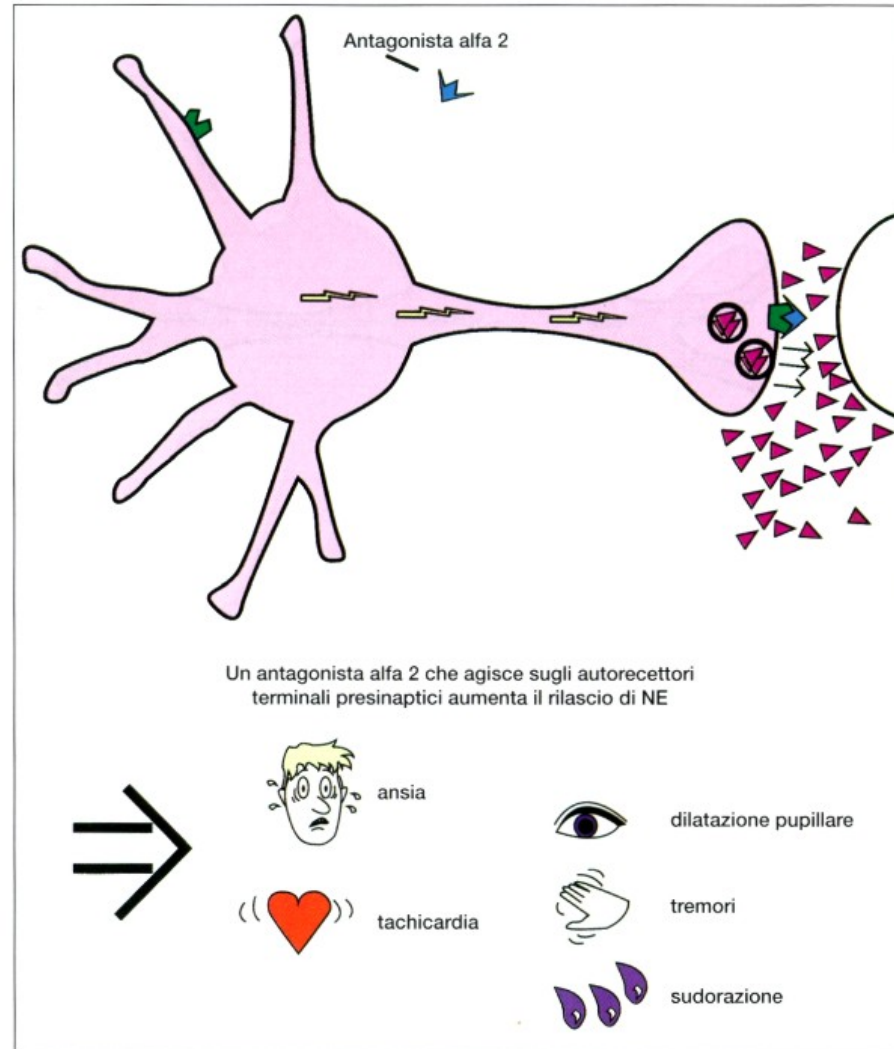
*Pausinystalia yohimbe*



# YOHIMBINA



- Antagonista competitivo  $\alpha_2$
- Proprietà allucinatorie
- Aumenta la frequenza cardiaca
- Aumenta l'attività motoria
- Tremori
- Stimola l'attività sessuale nei ratti maschi

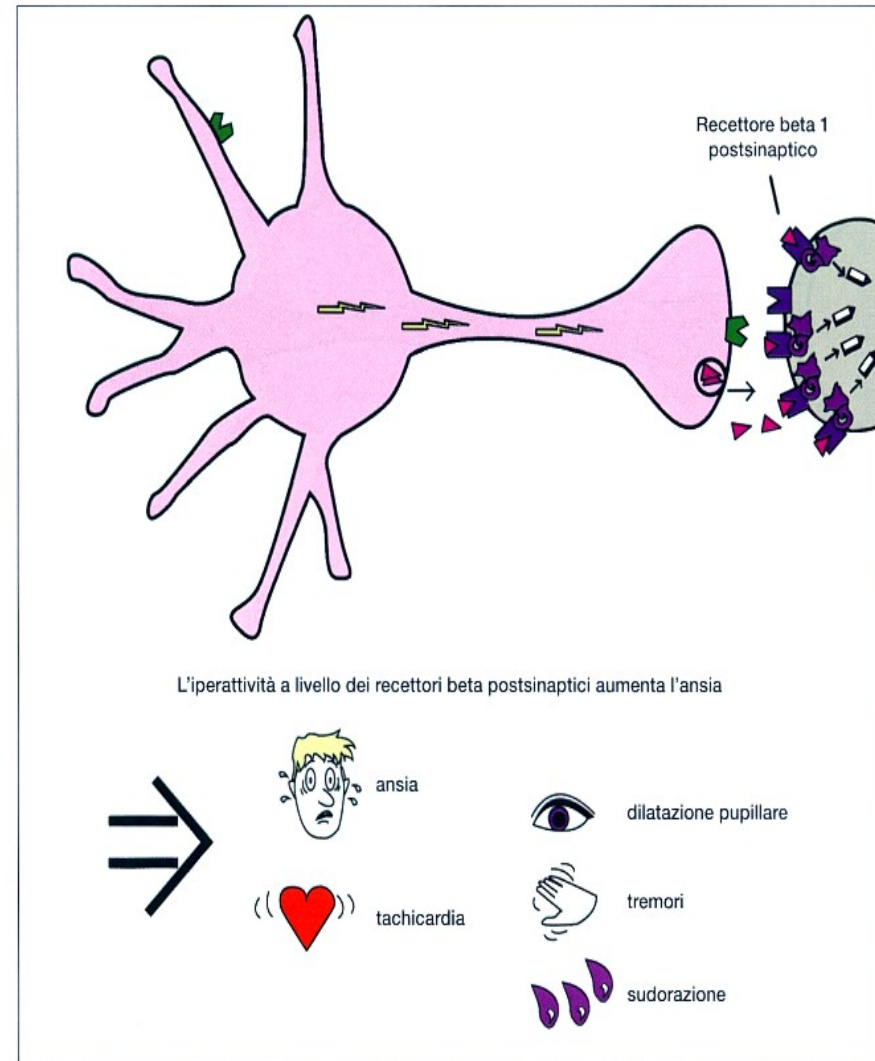




# ANTAGONISTI ADRENERGICI

## RECETTORI $\beta$

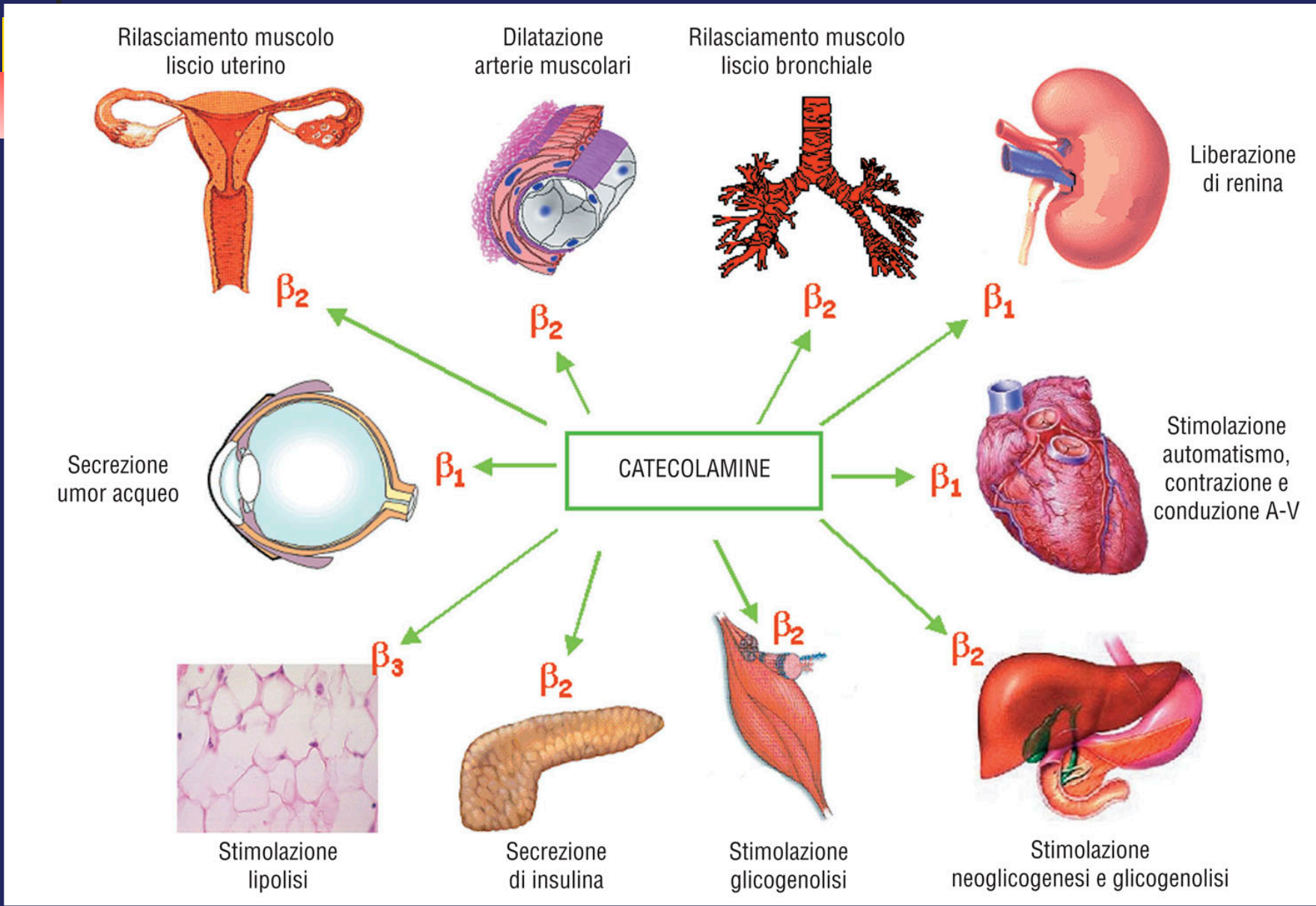
- Tutti accoppiati a proteina  $G_s$
- Si dividono in:
  - $\beta_1$  A=NA
  - $\beta_2$  A>NA
  - $\beta_3$  NA>A



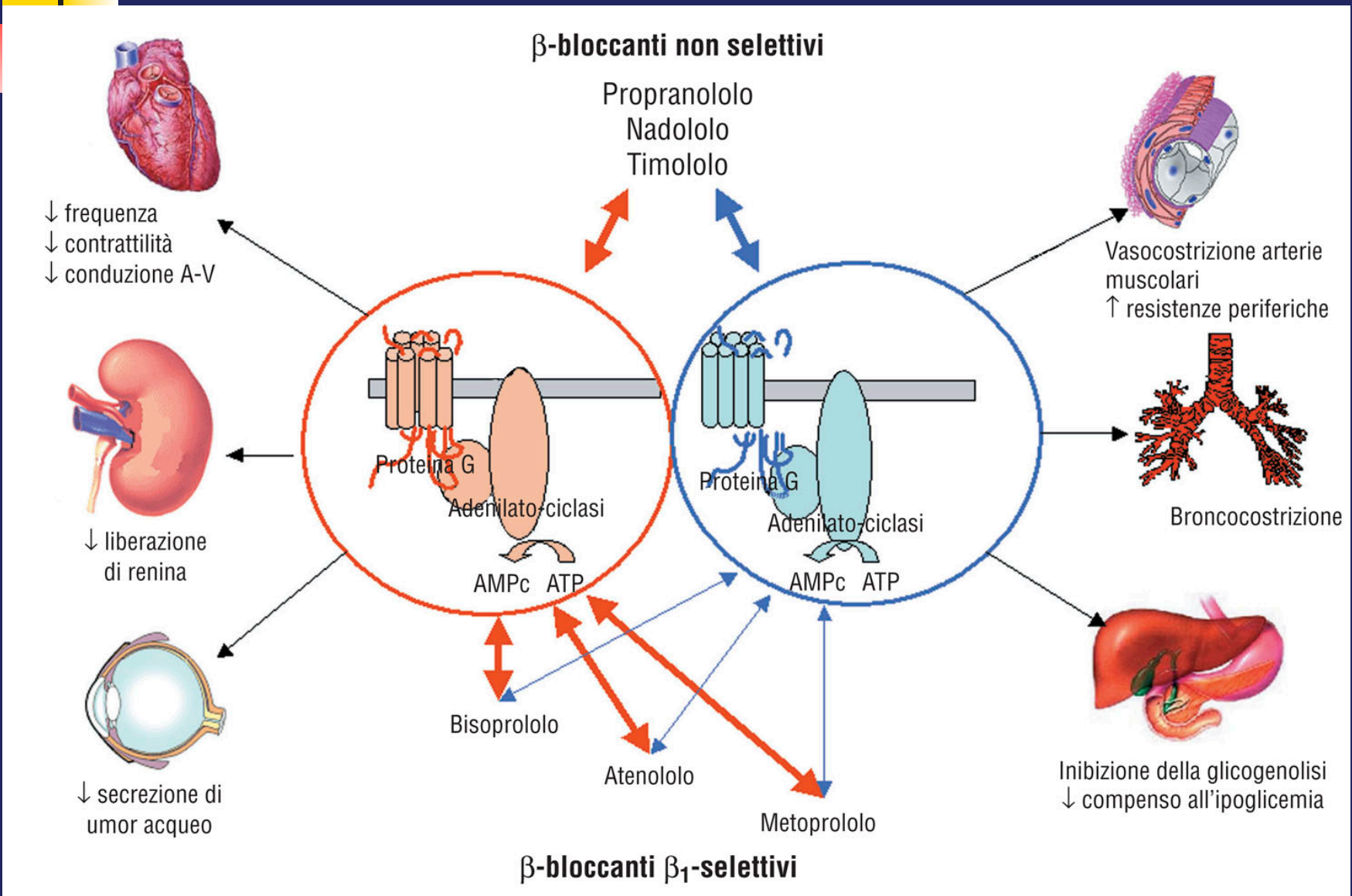
## Distribuzione e caratteristiche funzionali dei recettori $\beta$ -adrenergici

$\beta_1$	<b>Cuore</b>	Aumento frequenza Aumento contrattilità Aumento velocità di conduzione Aumento automatismo
	<b>Rene</b>	Aumento secrezione renina
	<b>Occhio</b>	Produzione umor acqueo
$\beta_2$	<b>Apparato respiratorio</b>	Rilassamento muscolatura liscia bronchiale
	<b>Muscolatura liscia vascolare</b>	Rilassamento arteriolare
	<b>Muscolatura liscia stomaco</b>	Rilassamento
	<b>Muscolatura liscia intestino</b>	Rilassamento
	<b>Muscolatura liscia tratto GU</b>	Rilassamento muscolo detrusore vescica Rilassamento muscolatura uterina
	<b>Apparato endocrino</b>	Aumento secrezione di insulina Esaltazione dei sintomi dell' ipertiroidismo
	<b>Fegato</b>	Glicogenolisi Gluconeogenesi
	<b>Muscolatura scheletrica</b>	Glicogenolisi
$\beta_3$	<b>Tessuto adiposo</b>	Lipolisi

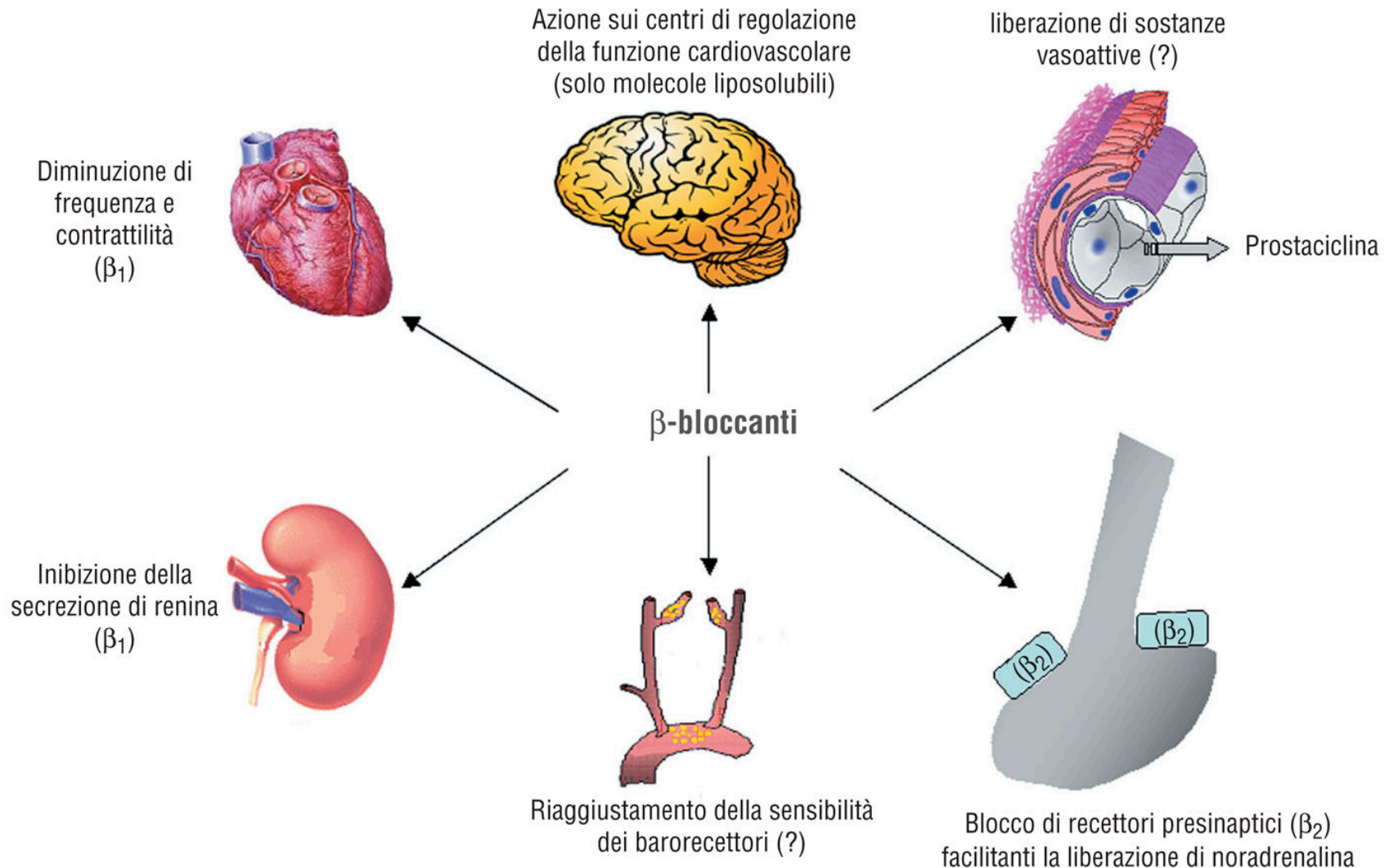
# Principali bersagli farmacologici dei beta-bloccanti.



## Beta-bloccanti beta<sub>1</sub>-selettivi e non selettivi.



## Principali ipotesi sul meccanismo dell'azione antipertensiva dei beta-bloccanti.



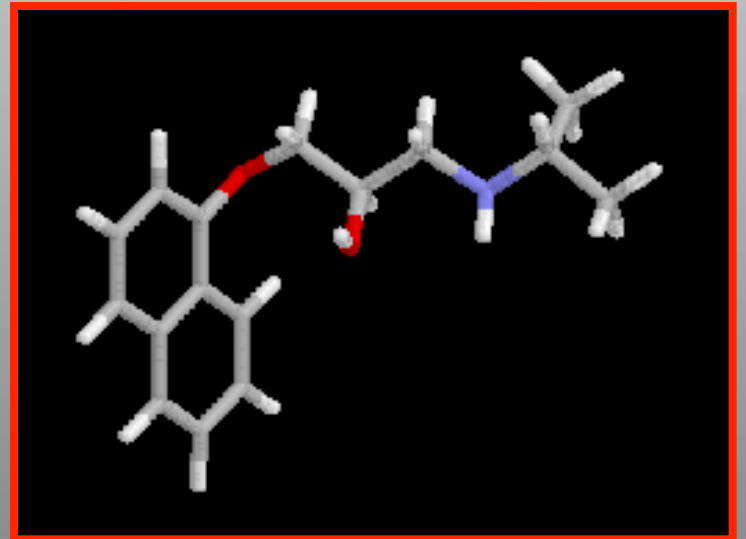


# $\beta$ -BLOCCANTI

- *Dicloro-isoproterenolo DCI (1954)*
- *Pronetalolo*



- *Propanololo (1965)*





# $\beta$ -BLOCCANTI: classificazione

- In base alla selettività recettoriale:

<b>ANTAGONISTI COMPLETI</b>			
<b><math>\beta</math>-BLOCCANTI NON SELETTIVI</b>	<b>FARMACO</b>	<b>RAPPORTO DI SELETTIVITA' B1- B2</b>	<b>DOSE ORALE MEDIA (mg/die)</b>
	PROPRANOLOLO	/	80-320
	TIMOLOLO	/	10-40
	NADOLOLO	/	80-240
<b><math>\beta</math>-BLOCCANTI SELETTIVI</b>	<u>BISOPROLOLO</u>	75/1	5-10
	BETAXOLOLO	35/1	10-20
	ATENOLOLO	35/1	50-100
	METOPROLOLO	20/1	100-200
	ESMOLOLO	40/1	50-500 $\mu$ g/ml/min
	ICI 118551	1/300	/



# $\beta$ -BLOCCANTI: classificazione

- In base all'attività intrinseca:

AGONISTI PARZIALI			
FARMACO	GRADO DI AGONISMO PARZIALE	DOSE ORALE MEDIA (mg/die)	SELETTIVITA' RECETTORIALE
PINDOLOLO	+++	10-45	Non selettivo
MEPINDOLOLO	++	5-20	Non selettivo
CARTEOLOLO	+	10-30	Non selettivo
OXPRENOLOLO	+	80-320	Non selettivo
PENBUTOLOLO	+	20-80	Non selettivo
ACEBUTOLOLO	+	200-400	$\beta_1$ -selettivo





# $\beta$ -BLOCCANTI: classificazione

- In base alle proprietà fisico-chimiche delle molecole:

FARMACI		GRADO DI LIPOFILIA	BIODISPONIBILITA'	EMIVITA	CLEARANCE % EPATICA/RENALE
IDROFILI	ATENOLOLO	0,02	45-50	6-9	10-90
	SOTALOLO	0,04	75-90	7-18	20-80
	CELIPROLOLO	0,05	35-75	5-6	40-60
	NADOLOLO	0,07	30-40	12-24	0-100
INTERMEDI	PINDOLOLO	0,82	90	3-4	60-40
	METOPROLOLO	0,98	50	3-4	100-0
	TIMOLOLO	1,16	50-75	4-5	80-20
	OXPRENOLOLO	2,28	24-60	1-4	100-0
	BISOPROLOLO	4,80	90	10-12	50-50
LIPOFILI	ALPRENOLOLO	9,50	10-30	2-3	100-0
	PROPRANOLOLO	20,20	30	2-5	100-0

## $\beta$ -BLOCCANTI dotati di proprietà accessorie

Proprietà accessoria	Farmaco	Selettività recettoriale	Dose orale media (mg/die)	Meccanismo dell'effetto farmacologico
Vasodilatazione periferica	Labetalolo	/	200-800	Blocco $\alpha_1$
	<b>Carvedilolo</b>	/	12,5-50	Blocco $\alpha_1$
	Celiprololo	$\beta_1$	200-400	Blocco $\alpha_1$ + Agonismo $\beta_2$
	Nebivololo	$\beta_1$	5-30	Mecc.locali
Blocco correnti ioniche al K+	Sotalolo	/	160-640	Blocco canali $I_{Ks}$ e $I_{kr}$ (corrente <i>delayed rectifier</i> )



# $\beta$ -ANTAGONISTI NON SELETTIVI

---

## PROPRANOLOLO

### FARMACOCINETICA

- Somministrazione: per os, parenterale (form. a lento rilascio)
- Assorbimento: quasi completo
- Metabolismo: elevato metabolismo di primo passaggio (alta variabilità interindividuale)
- Biodisponibilità orale: 25%
- Distribuzione: ubiquitaria (attraversa completamente la BEE)
- Emivita plasmatica: 3-5 h
- Escrezione: urinaria

### USI TERAPEUTICI

- Iperensione arteriosa
- Angina pectoris
- Trattamento d' emergenza delle gravi aritmie



# $\beta$ -ANTAGONISTI NON SELETTIVI

---

## TIMOLOLO

### FARMACOCINETICA

Somministrazione: per os, applicazioni topiche (collirio)

Assorbimento: buono

Metabolismo: discreto metabolismo di primo passaggio

Biodisponibilità orale: 50%

Distribuzione: ubiquitaria (attraversa efficacemente la BEE)

Emivita plasmatica: 3-5 h

Escrezione: urinaria

### USI TERAPEUTICI

Iperensione arteriosa

Glaucoma ad angolo aperto



# $\beta$ -ANTAGONISTI NON SELETTIVI

---

## PINDOLOLO

### FARMACOCINETICA

Somministrazione: per os, parenterale

Assorbimento: completo

Metabolismo: discreto metabolismo di primo passaggio

Biodisponibilità orale: 75%

Distribuzione: ubiquitaria (attraversa efficacemente la BEE)

Emivita plasmatica: 3-4 h

Escrezione: urinaria

### USI TERAPEUTICI

Ipertensione arteriosa (pref. nei pz. con riserva cardiaca diminuita o bradicardia essenziale)



# $\beta$ -ANTAGONISTI NON SELETTIVI

---

## NADOLOLO

### FARMACOCINETICA

Somministrazione: per os

Assorbimento: parziale

Metabolismo: scarso metabolismo di primo passaggio

Biodisponibilità orale: 35%

Distribuzione: ineguale (passa scarsamente la BEE)

Emivita plasmatica: 10-20 h

Escrezione: urinaria e fecale

### USI TERAPEUTICI

Ipertensione arteriosa

Angina pectoris



# $\beta_1$ -ANTAGONISTI SELETTIVI

---

## **METOPROLOLO**

### **FARMACOCINETICA**

- Somministrazione: per os, parenterale (form. a lento rilascio)
- Assorbimento: completo
- Metabolismo: elevato metabolismo di primo passaggio (alte differenze interindividuali)
- Biodisponibilità orale: 40%
- Distribuzione: ubiquitaria (attraversa efficacemente la BEE)
- Emivita plasmatica: 3-4 h
- Escrezione: urinaria

### **USI TERAPEUTICI**

- Ipertensione arteriosa
- Angina stabile



# $\beta_1$ -ANTAGONISTI SELETTIVI

---

## ATENOLOLO

### FARMACOCINETICA

Somministrazione: per os, parenterale

Assorbimento: incompleto (50%)

Metabolismo: scarso metabolismo di primo passaggio

Biodisponibilità orale: 50%

Distribuzione: attraversa in misura molto ridotta la BEE

Emivita plasmatica: 5-8 h

Escrezione: urinaria

### USI TERAPEUTICI

Ipertensione arteriosa (da accoppiare con un diuretico)





# $\beta_1$ -ANTAGONISTI SELETTIVI

---

## **ESMOLOLO**

### **FARMACOCINETICA**

Somministrazione: parenterale

Metabolismo: ad opera delle esterasi eritrocitarie

Emivita plasmatica: 8 min.

Escrezione: urinaria

### **USI TERAPEUTICI**

Crisi ipertensive acute

Situazioni di emergenza da gravi aritmie



# $\alpha/\beta$ -ANTAGONISTI

---

## **LABETALOLO**

### **FARMACOCINETICA**

Somministrazione: per os, parenterale

Assorbimento: completo

Metabolismo: elevato metabolismo di primo passaggio (alte differenze interindividuali)

Biodisponibilità orale: 20-40%

Distribuzione: ubiquitaria (attraversa efficacemente la BEE)

Emivita plasmatica: 4-6 h

Escrezione: urinaria

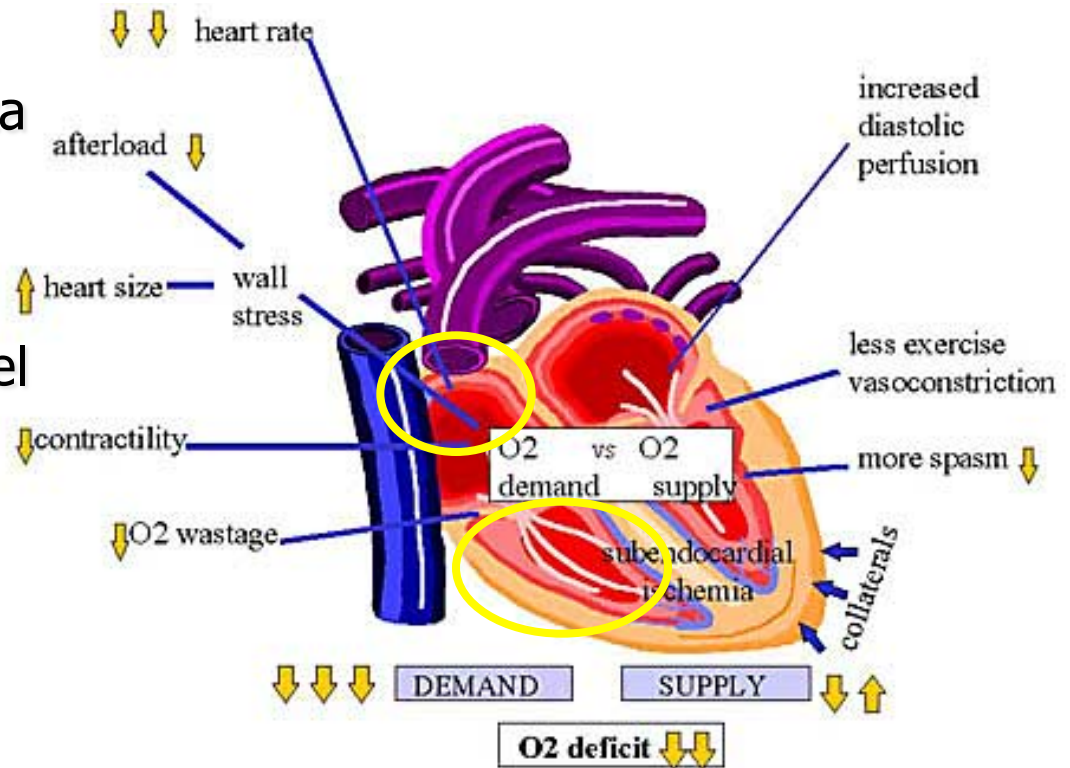
### **USI TERAPEUTICI**

Ipertensione arteriosa cronica e acuta

# $\beta$ -ANTAGONISTI: effetti clinici

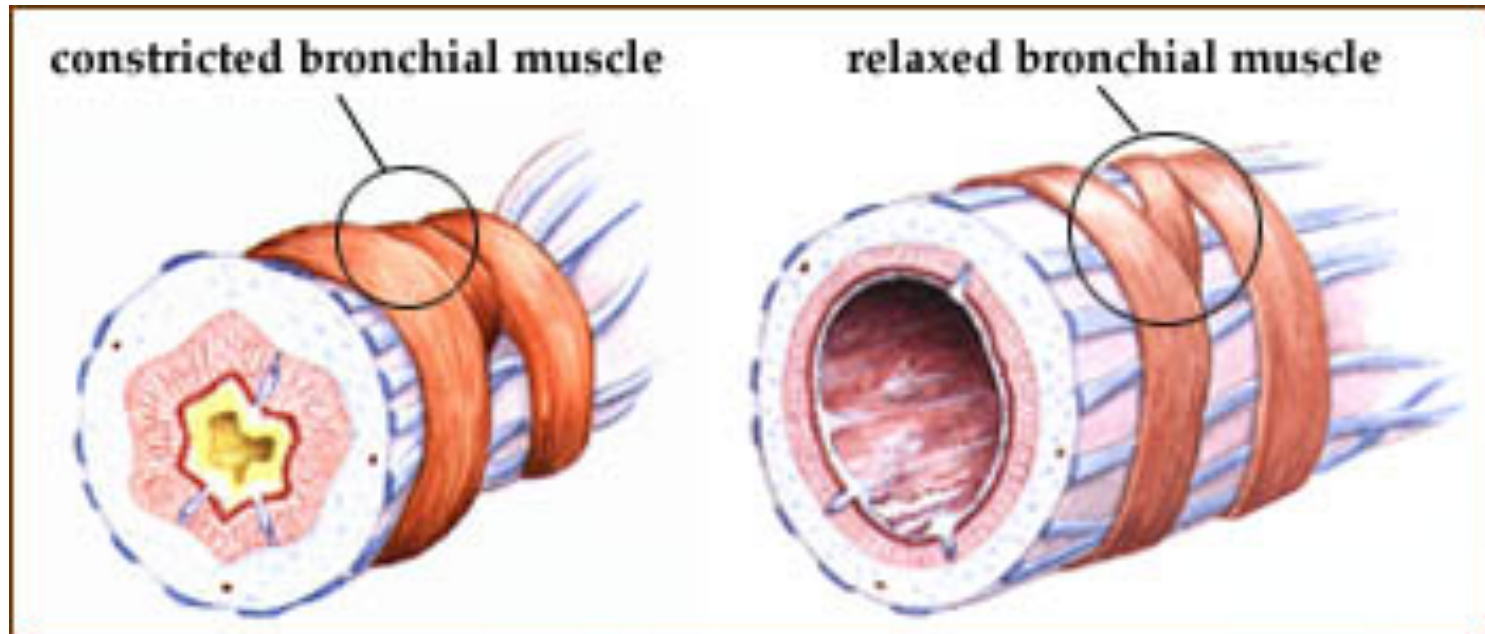
## Effetti cardiovascolari:

- Riduzione della frequenza cardiaca
- Riduzione della gittata cardiaca
- Riduzione del lavoro e del consumo di O<sub>2</sub> cardiaci
- Diminuzione pressione sanguigna



## $\beta$ -ANTAGONISTI: effetti clinici

- Effetti broncopolmonari:
  - Broncocostrizione



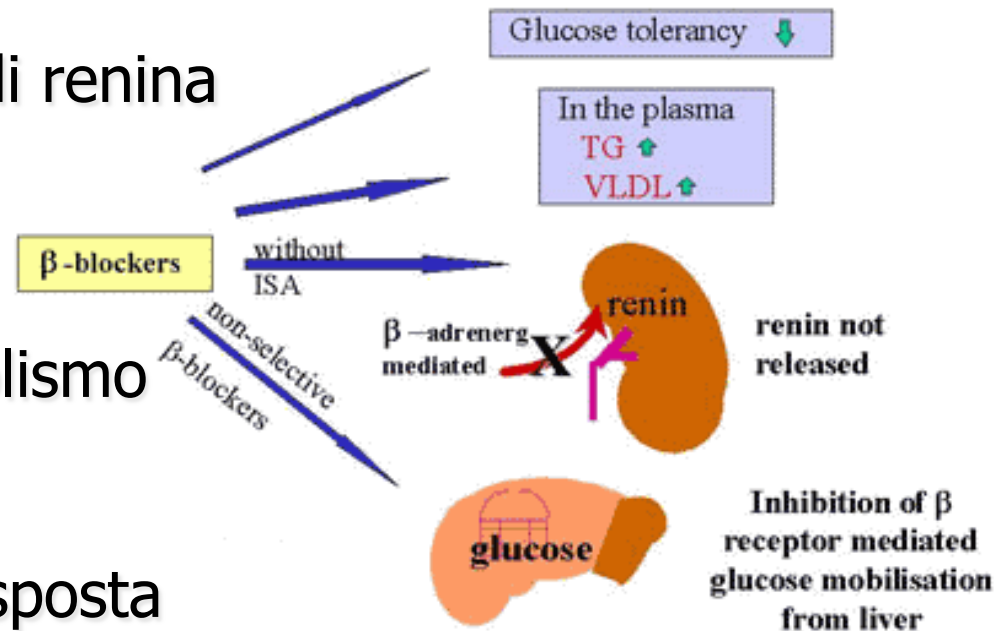
# $\beta$ -ANTAGONISTI: effetti clinici

## ■ Effetti renali:

- Inibizione liberazione di renina

## ● Effetti metabolici:

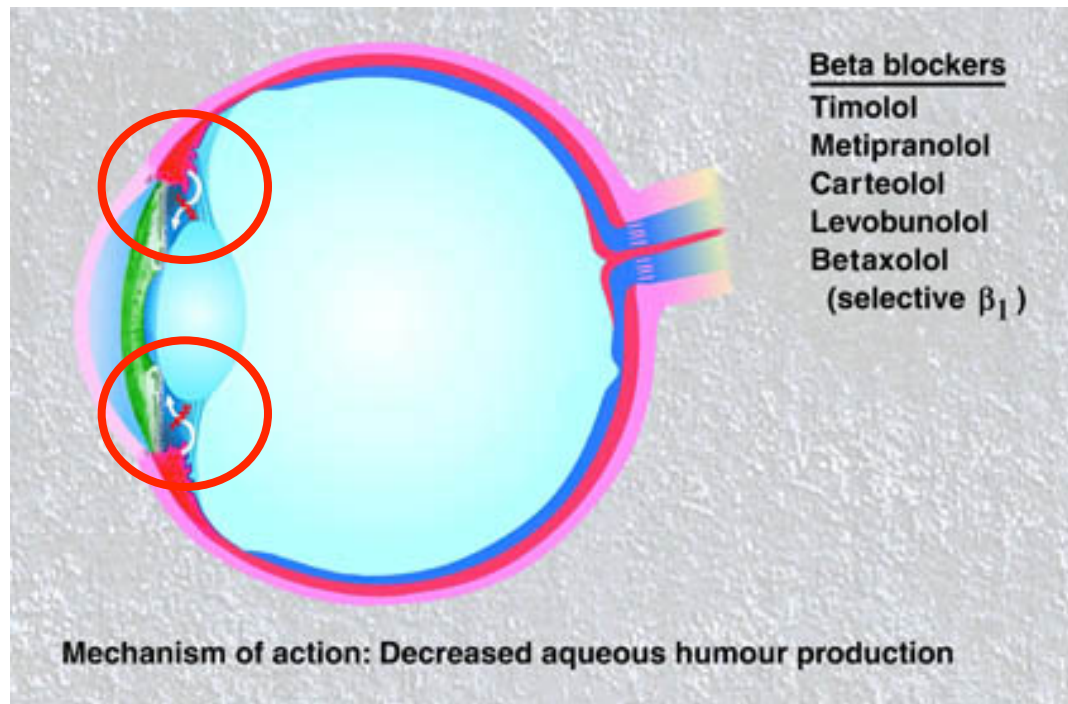
- Interferenza col metabolismo delle lipoproteine
  - Interferenza con la risposta metabolica all' ipoglicemia
  - Attenuazione dei sintomi da ipertiroidismo



# $\beta$ -ANTAGONISTI: effetti clinici

## □ Effetti oculari:

Diminuzione della produzione di umor acqueo





## $\beta$ -ANTAGONISTI: EFFETTI CLINICI

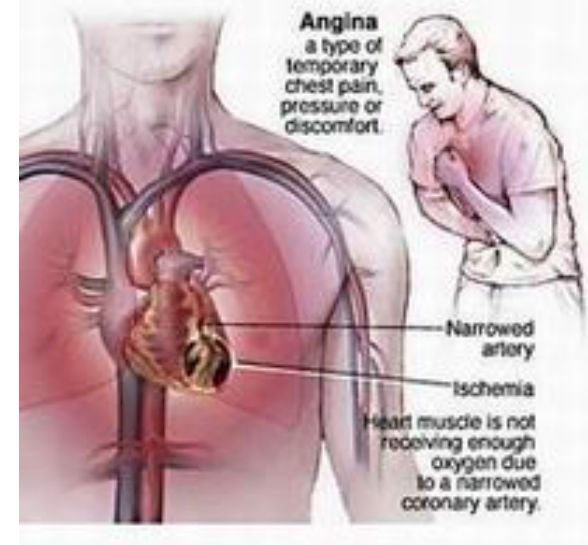
---

- Effetti neuropsichici:
  - Attenuazione del tremore essenziale
  - Miglioramento della sintomatologia ansiosa
  - Aumento dell'incidenza di sogni
  - Diminuzione delle ore di sonno
  - Diminuzione dell'incidenza di attacchi emicranici
- Effetti genito-urinari:
  - Disfunzioni erettile



# INDICAZIONI FARMACO-TERAPEUTICHE

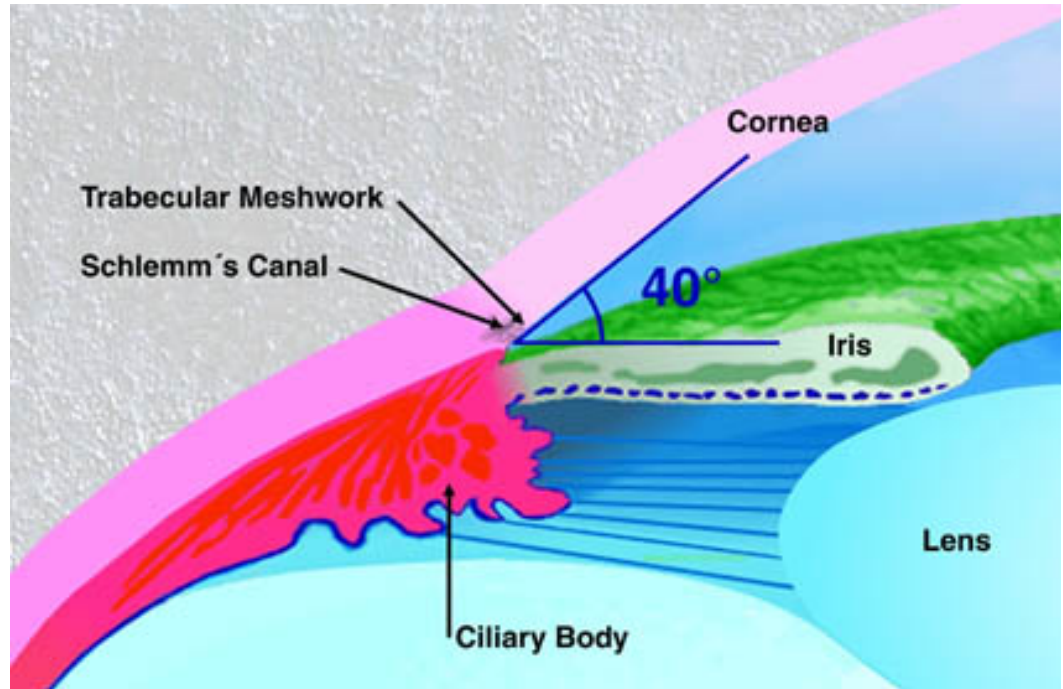
- Ipertensione
- Cardiopatia ischemica
- Aritmie cardiache
- Cardiomiopatia ipertrofica
- Prevenzione dell' infarto miocardico





# INDICAZIONI FARMACO-TERAPEUTICHE

## ■ Glaucoma ad angolo aperto



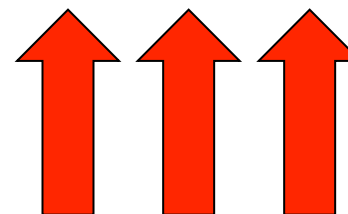
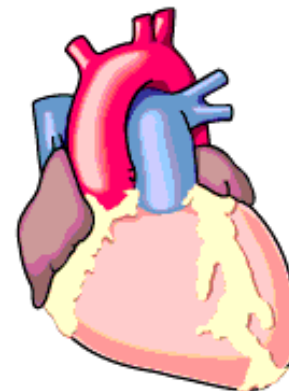
- Ipertiroidismo
- Ansia
- Profilassi dell'emicrania



## EFFETTI COLLATERALI E TOSSICI

---

- Disturbi dell' eccito-  
conduzione cardiaca
- Precipitazione  
dell' insufficienza  
cardiaca
- Aumento delle resistenze  
vascolari periferiche





## $\beta$ -ANTAGONISTI: CONTROINDICAZIONI

TIPO DI CONTROINDICAZIONE	PATOLOGIE CONCOMITANTI
ASSOLUTA	Insufficienza cardiaca
	Blocco AV
	Asma, BPCO
RELATIVA	Deficit circolatori periferici
	Diabete insulino-dipendente
	Scarsa tolleranza allo sforzo fisico
	Dislipidemia
	Depressione, insonnia
	Impotenza



## EFFETTI COLLATERALI E TOSSICI

---

- Diminuzione della tolleranza allo sforzo

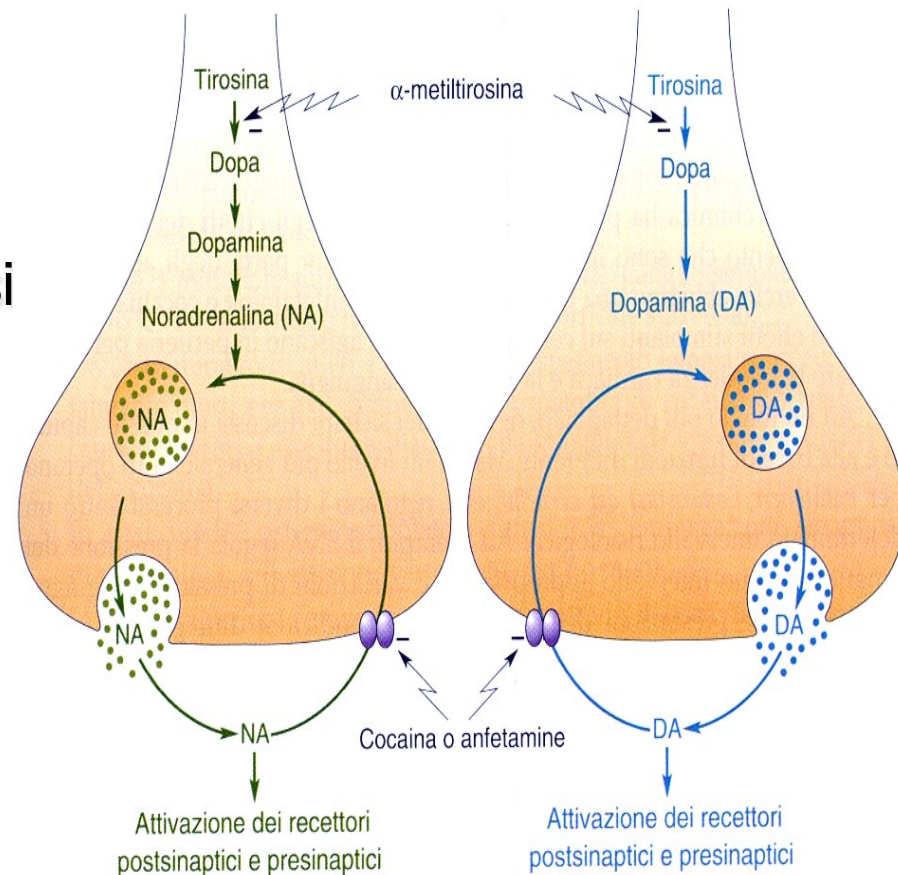
- Crisi broncoostruttive
- Alterazioni metaboliche
- Insonnia, allucinazioni, aggravamento della depressione
- Impotenza sessuale
- Withdrawal syndrome



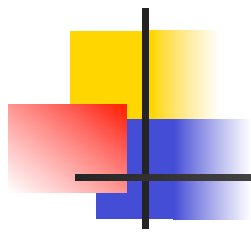
# Inibitori della sintesi delle catecolamine

## METIROSIONA

- Inibitore della tirosina-idrossilasi
- Modifica la liberazione di NA
- coadiuvante della fenossibenzamina e di altri  $\alpha$ -bloccanti nella terapia del feocromocitoma



# ALFA-METILDOPA



**Alfa-metildOPA**



**alfa-metildopamina**



**alfametilnoradrenalina**



**$\alpha_2$  agonista a livello  
centrale**



**falso neurotrasmettitore periferico**

# ALFA-METILDOPA



---

## EFFETTI FARMACOLOGICI

Agonista  $\alpha_2$  SNC: riduzione outflow segnali vasocostrittori al simpatico

Riduzione resistenze vascolari

Volume minuto ridotto (nel pz. anziano)

Ipotensione ortostatica non frequente

Ritenzione idrico-salina (pseudo-tolerance)

Riduzione dell'ipertrofia ventricolare sinistra



# ALFA-METILDOPA

---

## FARMACOCINETICA

Ben assorbita per os (trasporto attivo)

$t_{1/2}$ : 2 h. Durata d'azione: 24 h

Eliminazione renale come sulfoconiugato



# ALFA-METILDOPA



---

## EFFETTI COLLATERALI

Sedazione (*transitoria*)

Xerostomia

Riduzione della libido

Parkinsonismo

Iperprolattinemia

Bradycardia (*in pz. Con disfunzione nodo S.A.*)

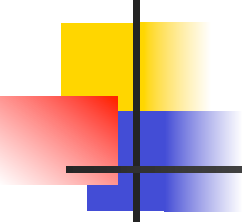
Epatite

Test di Coombs positivo (*20% pz.*)

Anemia emolitica (*rara*)

*Non è farmaco di prima scelta, se non in gravidanza*

# CLONIDINA, GUANABENZ, GUANFACINA



---

Stimolazione recettori  $\alpha_{2a}$  del tronco cerebrale

→ riduzione dell'output all'ortosimpatico

→ riduzione catecolamine

Ad alte dosi: stimolazione recettori  $\alpha_{2a}$  vasali

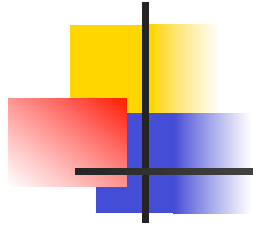
## EFFETTI FARMACOLOGICI

Simili a quelli dell'  $\alpha$ -metildopa

Ipotensione ortostatica rara in assenza di ipovolemia

Non interferenza con la risposta emodinamica all'attività fisica

# CLONIDINA, GUANABENZ, GUANFACINA



## EFFETTI COLLATERALI

Sedazione

Xerostomia

Impotenza

Nausea

Disturbi del sonno

Depressione

Bradycardia, blocco S.A., blocco A-V

Dermatite da contatto (*clonidina transdermica*)

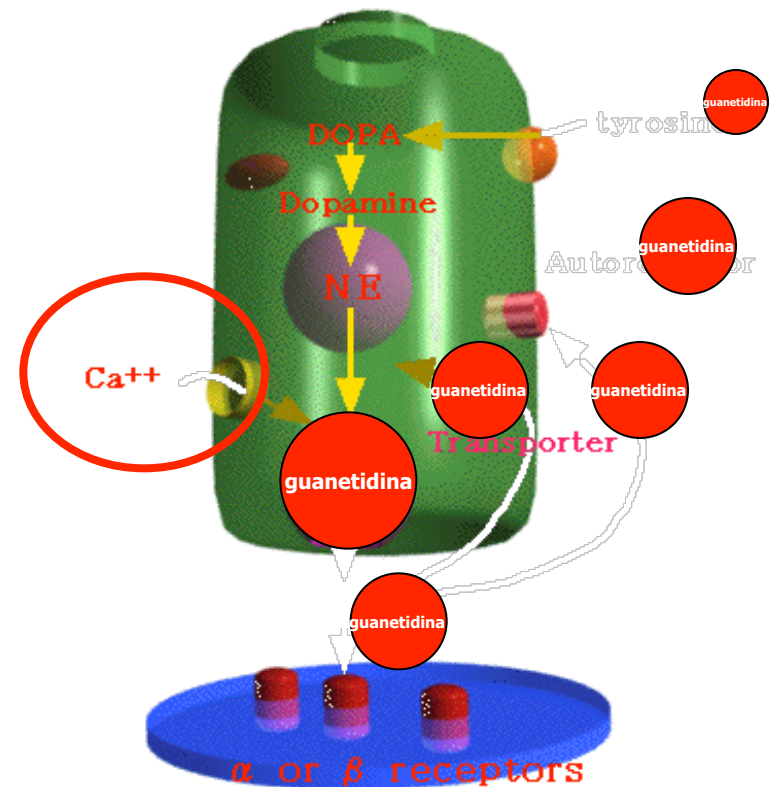
Effetto rebound a sospensione (*tachicardia, cefalea, ansia, tremori*)

**NON SONO FARMACI DI PRIMA SCELTA. UTILMENTE ASSOCIATI A  
DIURETICI E VASODILATATORI**

# Farmaci inducenti deplezione di catecolamine

## ■ **GUANETIDINA, BETANIDINA E GUANADREL:**

- “*falsi neurotrasmettitori*”: rimpiazzano la noradrenalina nelle vescicole
- Inizialmente provocano rilascio di noradrenalina dalle vescicole di deposito (transitorio aumento della pressione sanguigna)
- Successivamente mediano il disaccoppiamento eccitazione-liberazione del mediatore, impedendo la trasmissione dell'impulso
- Hanno solo attività periferica
- Utilizzati nel trattamento dell'ipertensione resistente
- Causano ipotensione ortostatica



# (GUANETIDINA) GUANADREL



---

## EFFETTI COLLATERALI

Ipotensione posturale

Inibizione eiaculazione

Diarrea

Congestione nasale

Possibile iniziale rialzo pressorio (*es. nel feocromocitoma*)

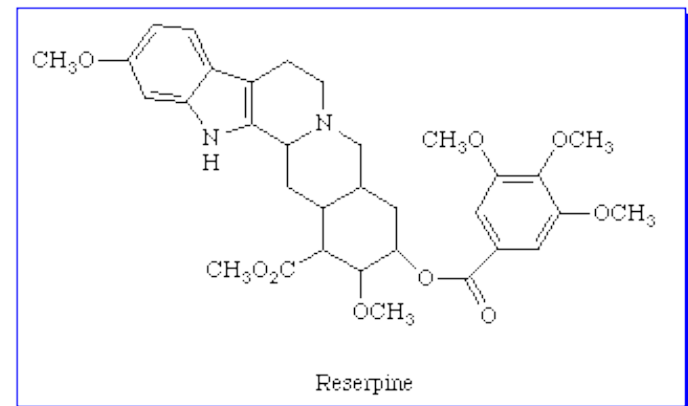
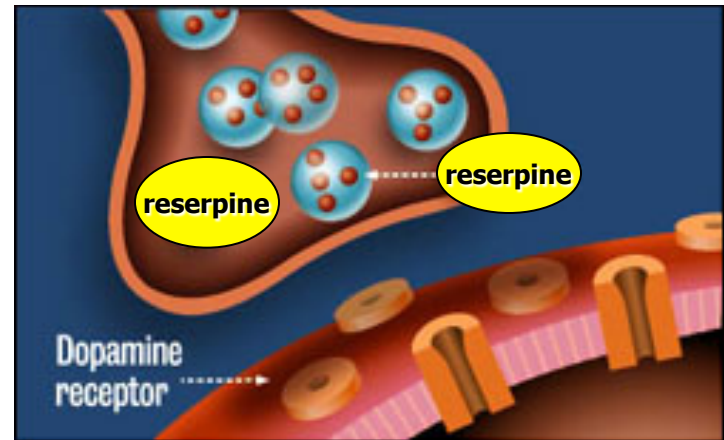
Sviluppo di soprasensibilità alla NA (*da "denervazione"*)

Non effetti centrali (*non passa la barriera e.e.*)

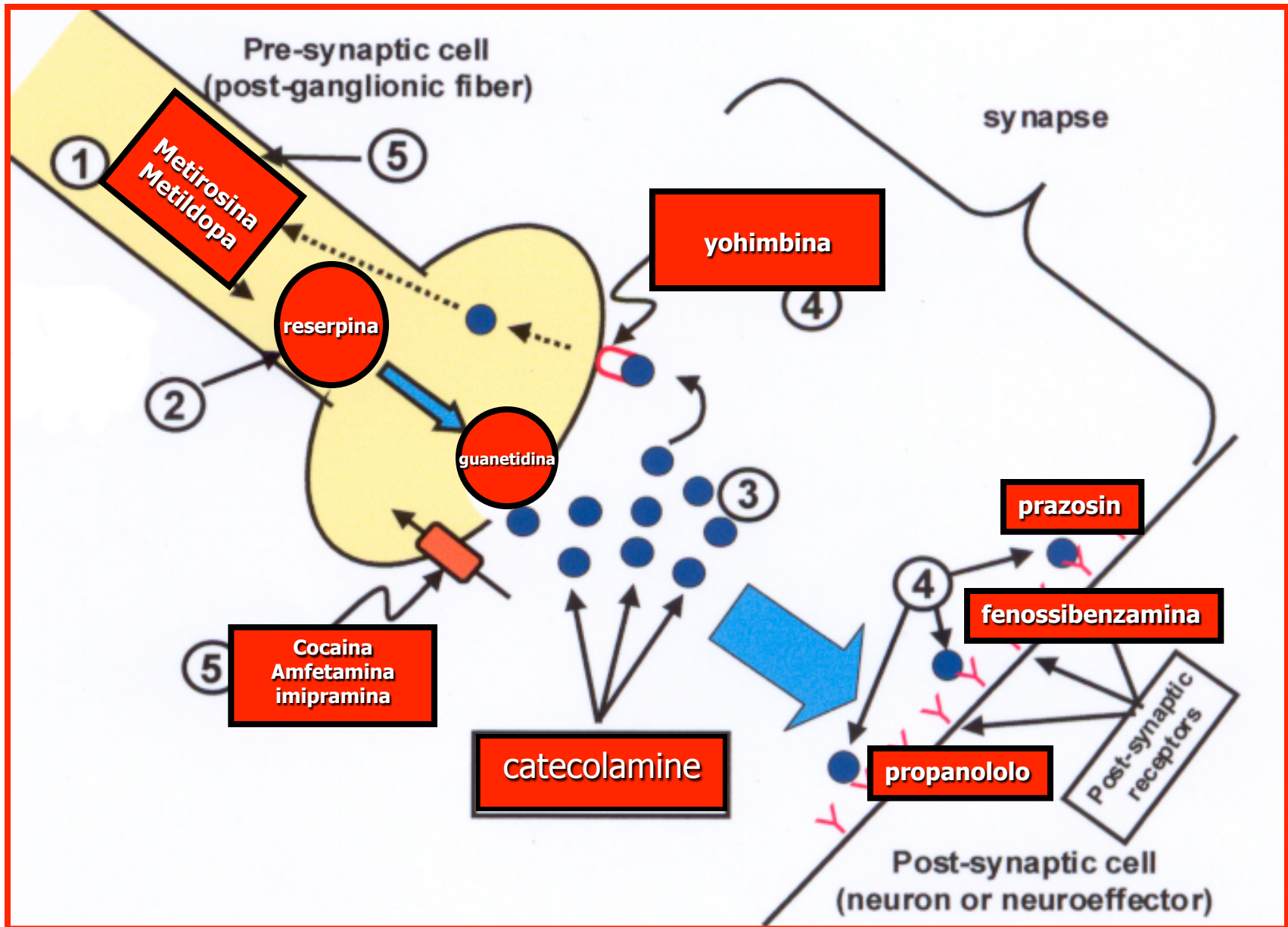
# Bloccanti del trasporto di catecolamine

## ■ RESERPINA

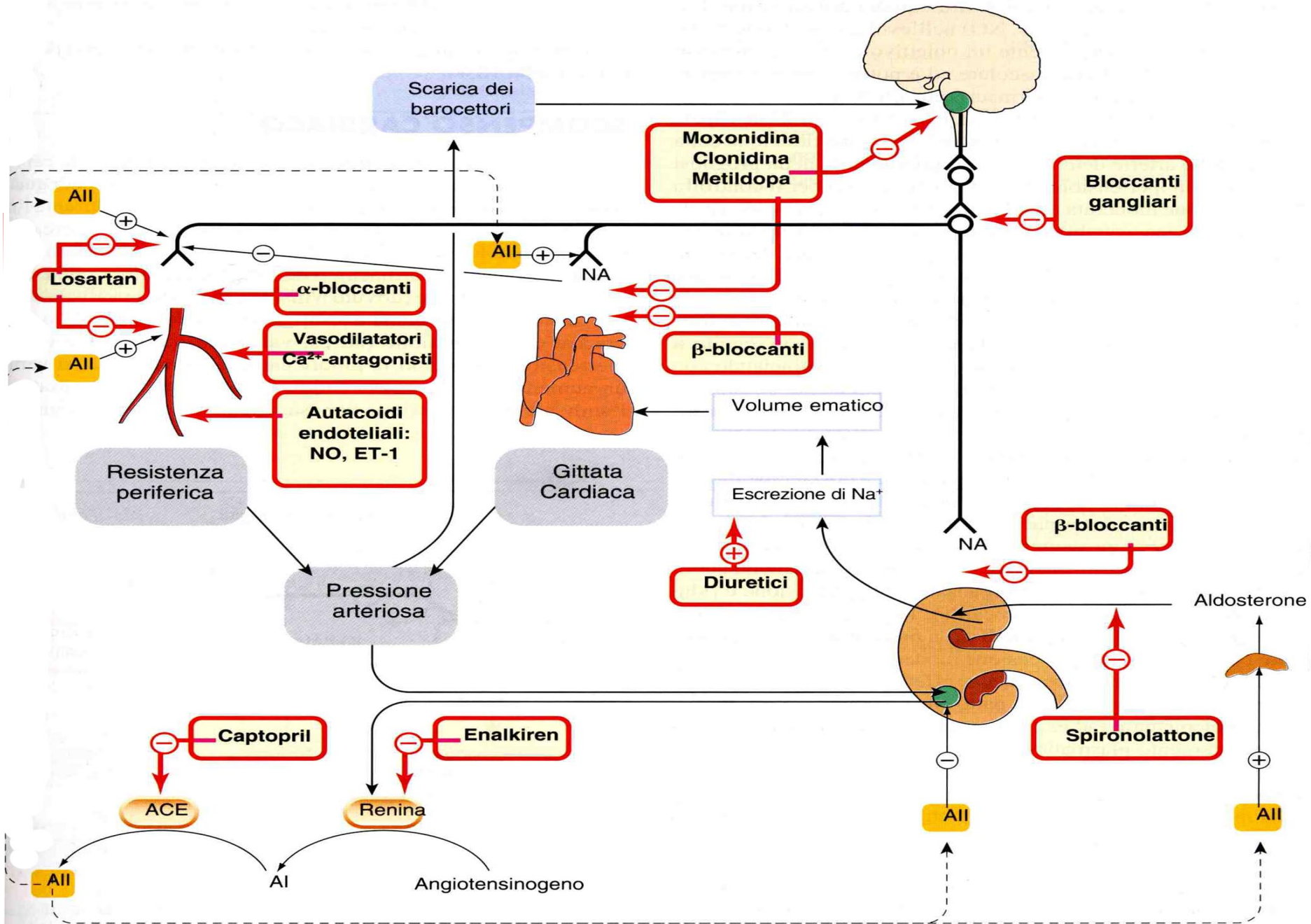
- Si lega irreversibilmente al VMAT
- Inibisce la ricaptazione di NA dal terminale presinaptico, esponendola all'azione delle COMT
- Aumenta l'attività delle MAO
- Determina ipotensione, bradicardia, iporeflessia, depressione, astenia, letargia e ipotermia
- Utilizzata nel trattamento delle ipertensioni resistenti (in associazione con diuretici)



# Interventi farmacologici sul sistema adrenergico







**Fig. 18.9** Diagramma che illustra i principali meccanismi coinvolti nella regolazione della pressione del sangue (linee nere) e i siti d'azione dei farmaci antiipertensivi (riquadri arancio). (NA = noradrenalina, AI = angiotensina I, AII = angiotensina II, ACE = enzima di conversione dell'angiotensina; NO = ossido d'azoto; ET-1 = endotelina-1.)