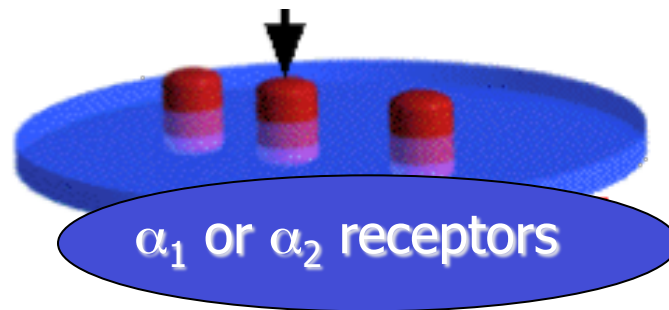


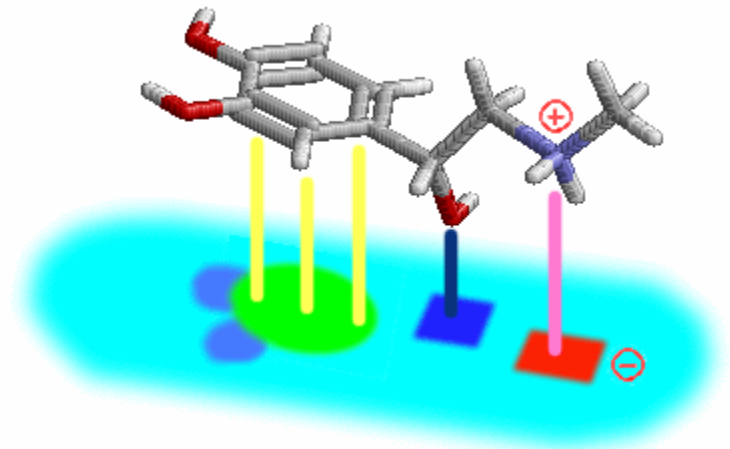
ANTAGONISTI ADRENERGICI

α -ANTAGONISTI

- *Sulla base della categoria recettoriale*
- Non selettivi
- α 1- selettivi
- α 2- selettivi



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





Sistema cardiovascolare: blocco $\alpha 1$

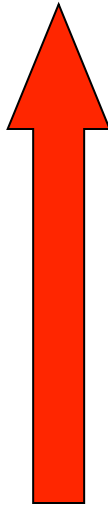
- Rilassamento muscolatura liscia vascolare
- Diminuzione resistenze periferiche
- Diminuzione pressione arteriosa



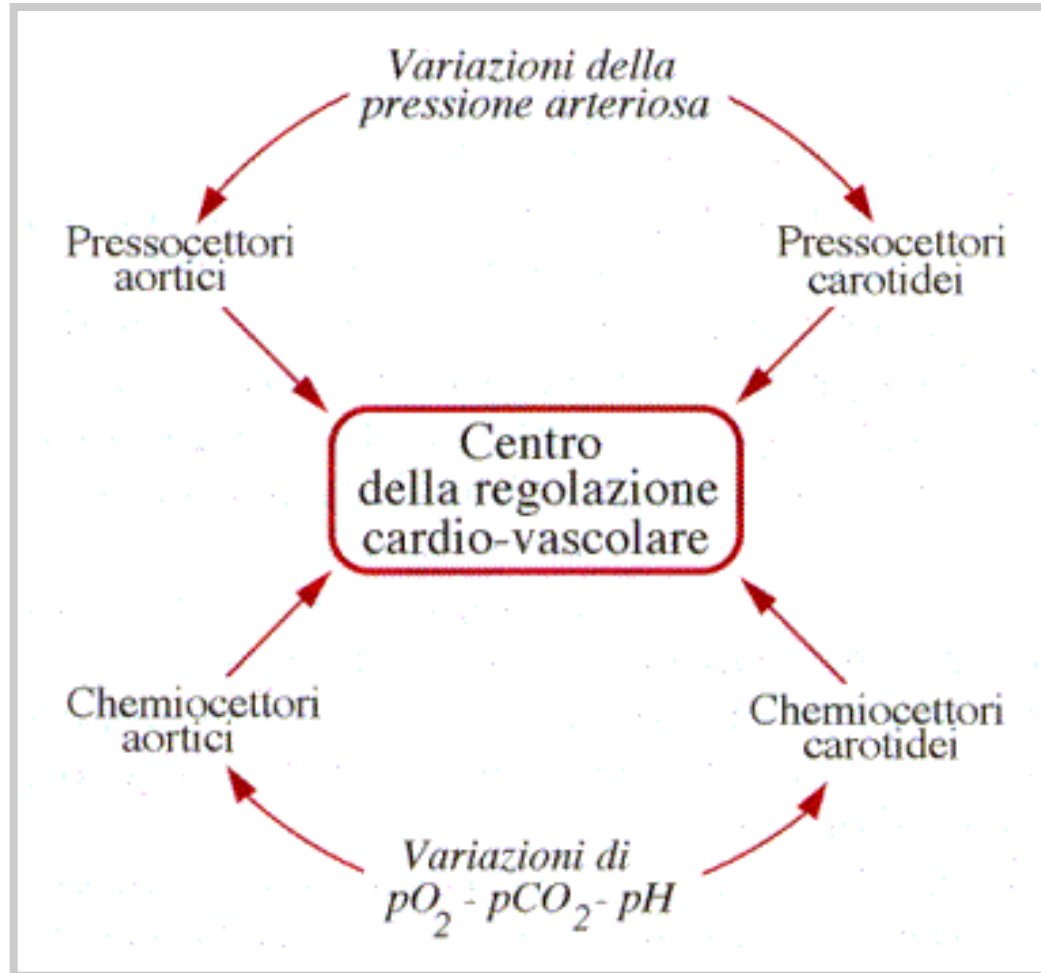


Sistema cardiovascolare: blocco α_1

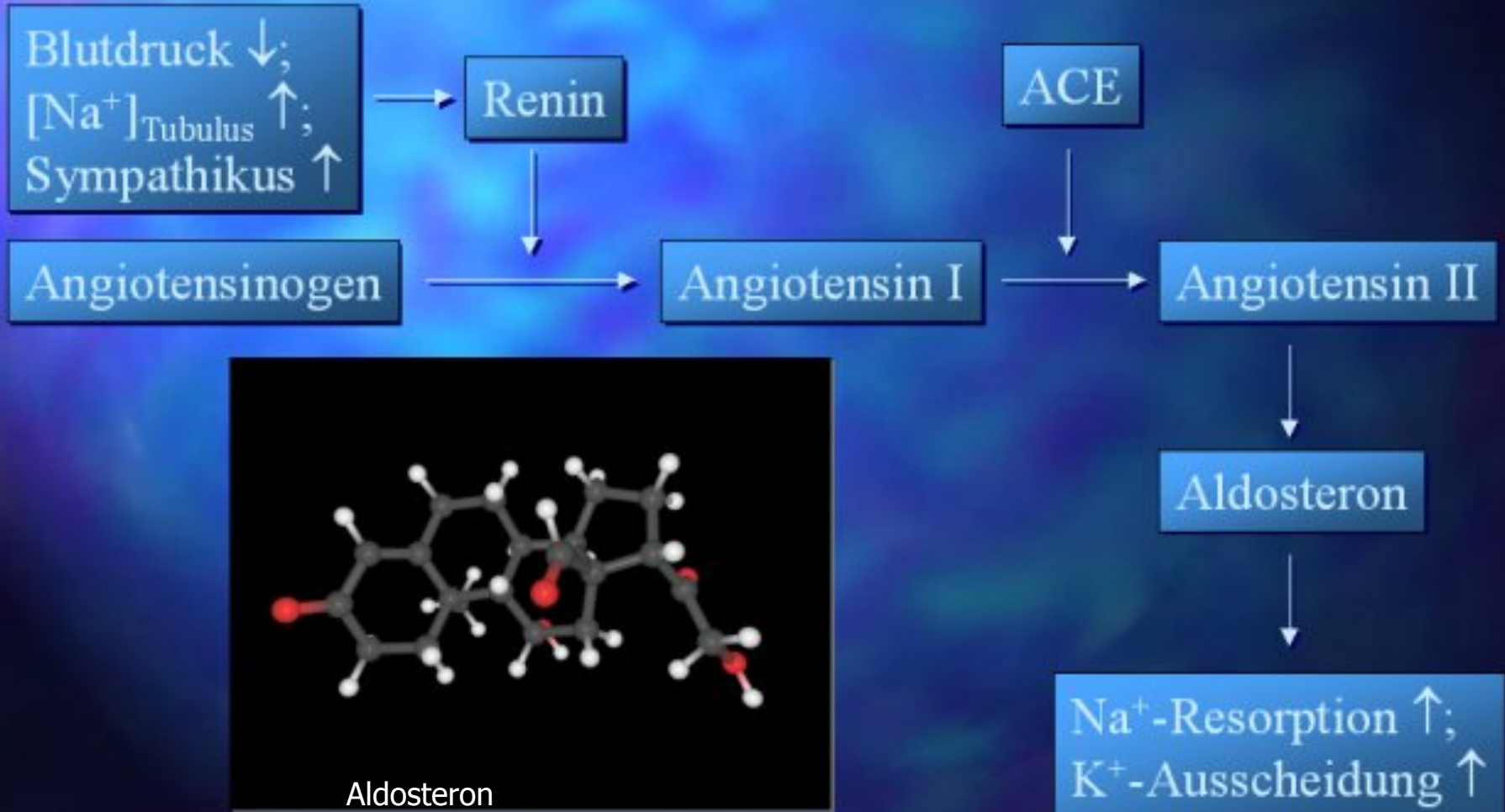
- Gittata cardiaca riflessa aumentata
- Frequenza cardiaca aumentata
- Ritenzione dei fluidi



Riflesso barocettoriale

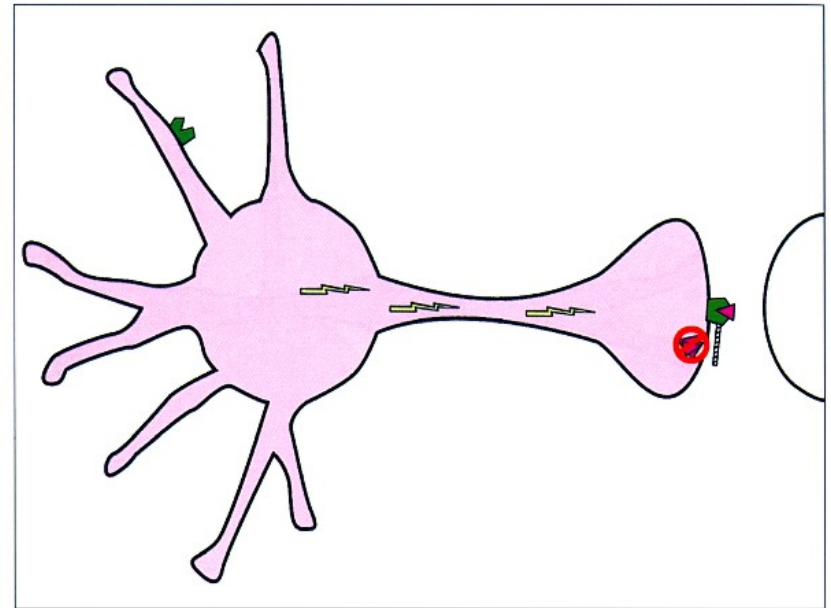


Sistema renina-angiotensina



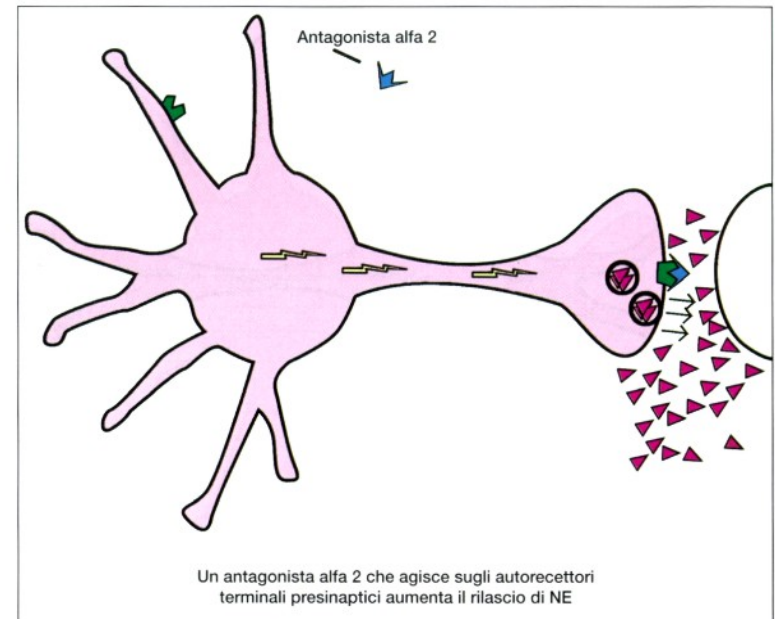
Sistema cardiovascolare: α_2

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



Sistema cardiovascolare: blocco α_2

- Aumento del rilascio di NA
- Attivazione α_1
- Attivazione β_1
- Aumento della pressione

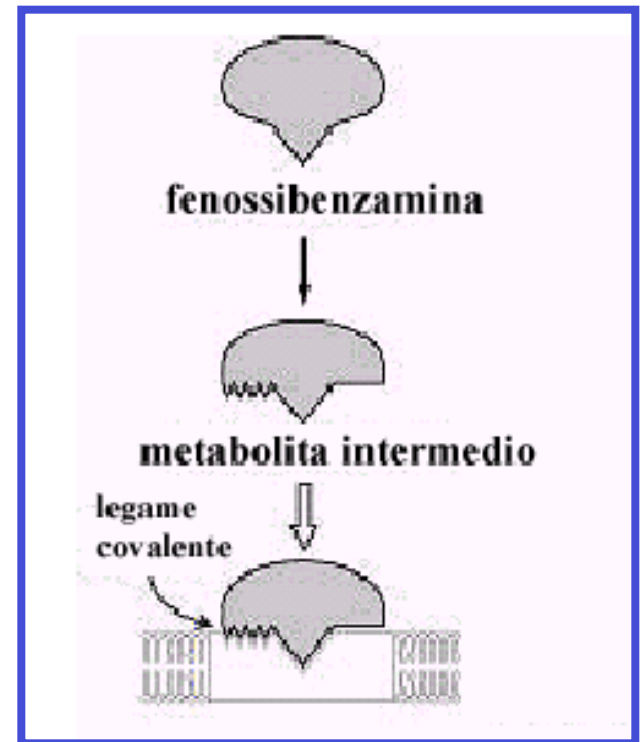


α -ANTAGONISTI NON SELETTIVI

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





α -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



α -ANTAGONISTI NON SELETTIVI: Usi terapeutici

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





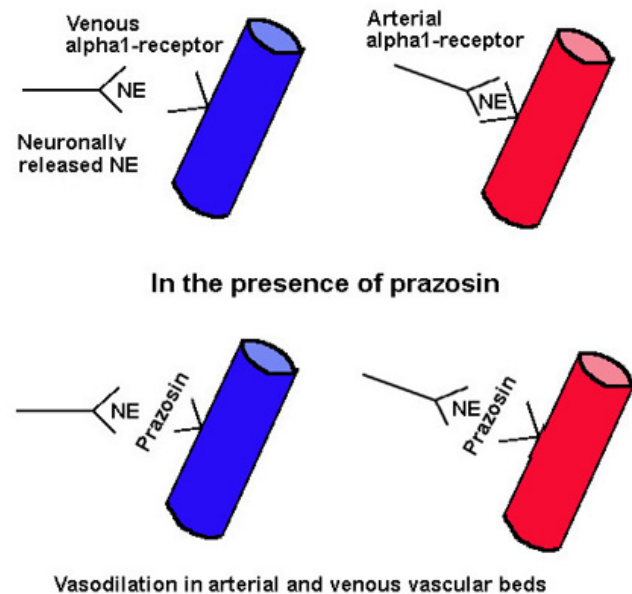
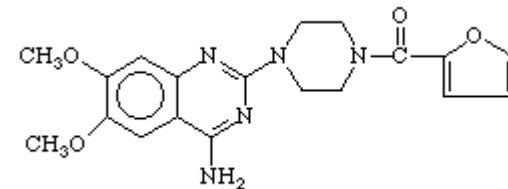
α 1-ANTAGONISTI SELETTIVI

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





α 1-ANTAGONISTI: usi terapeutici

- Feocromocitoma
- Iperplasia prostatica benigna
- Trattamento dell'ipertensione sistemica primaria
- Insufficienza cardiaca congestizia

- Migliorano il profilo metabolico

α 1-ANTAGONISTI: effetti collaterali

- Effetto prima dose
- Cefalea
- Vertigini
- Disturbi sessuali



Alcaloidi della segale cornuta

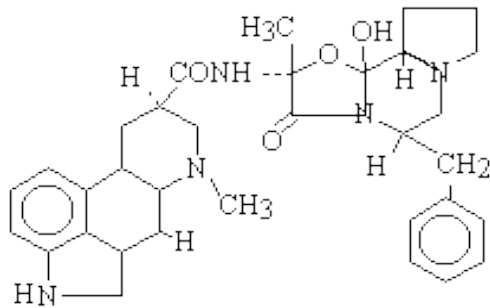


Alcaloidi della segale cornuta

- *Claviceps purpurea*
- Azioni simpaticolitiche



Alcaloidi della segale cornuta



ergotamina

■ Usi terapeutici

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

■ ergotossina

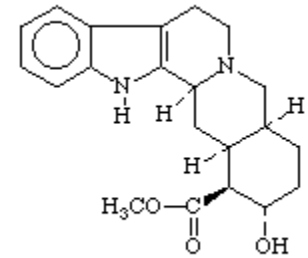


Altri α 1-ANTAGONISTI

- Indoramina
- Urapidil
- *Impiego clinico limitato*



YOHIMBINA



Rauwolfia



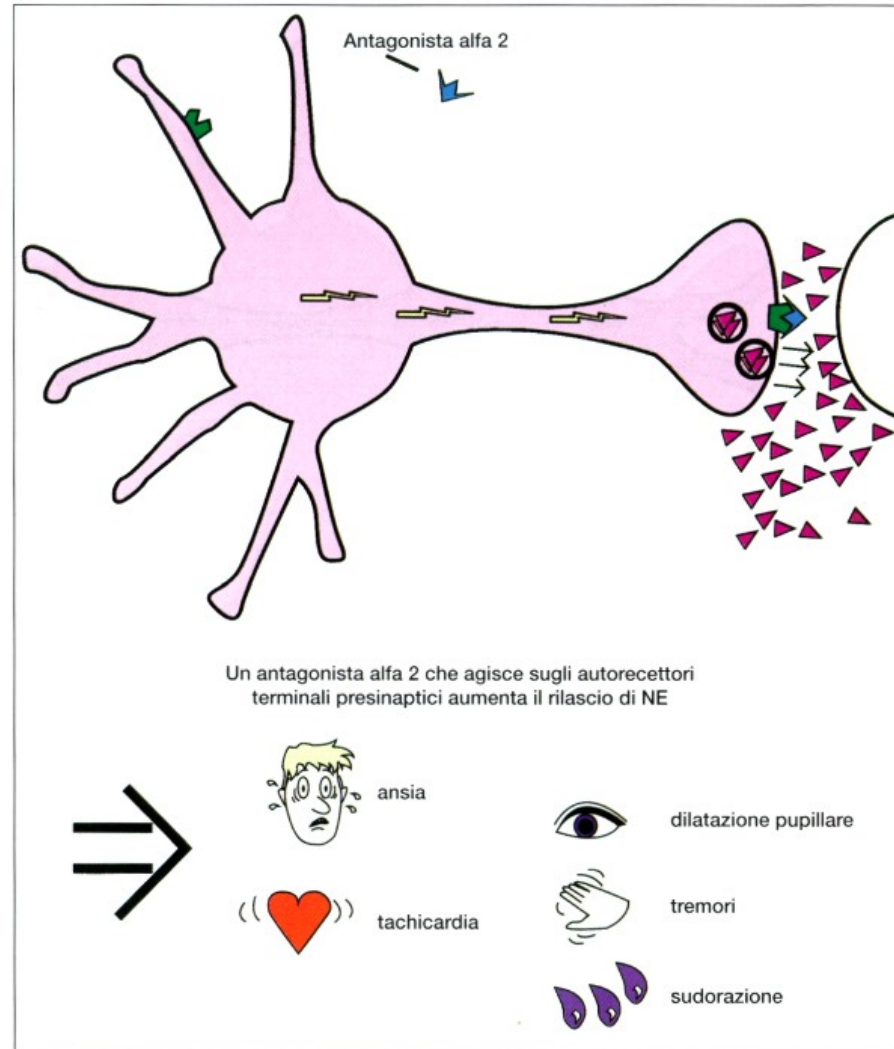
Pausinystalia yohimbe



YOHIMBINA



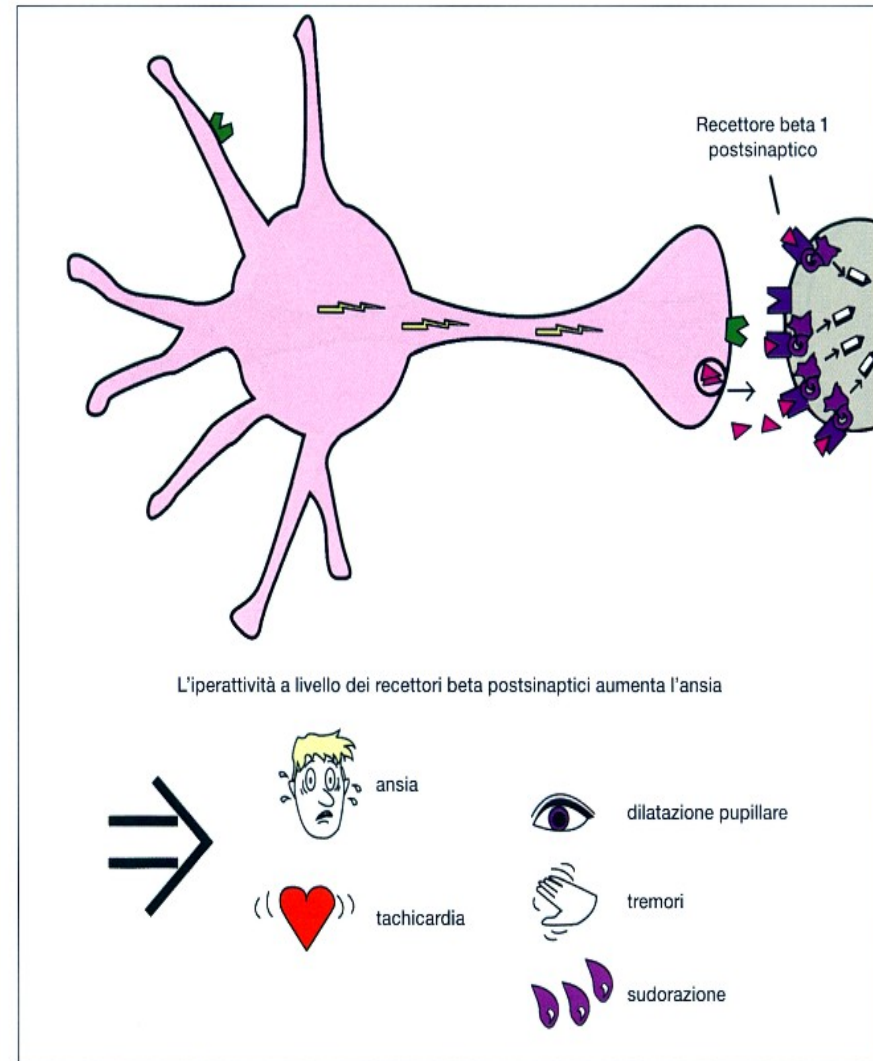
- Antagonista competitivo α_2
- Proprietà allucinatorie
- Aumenta la frequenza cardiaca
- Aumenta l'attività motoria
- Tremori
- Stimola l'attività sessuale nei ratti maschi



ANTAGONISTI ADRENERGICI

RECETTORI β

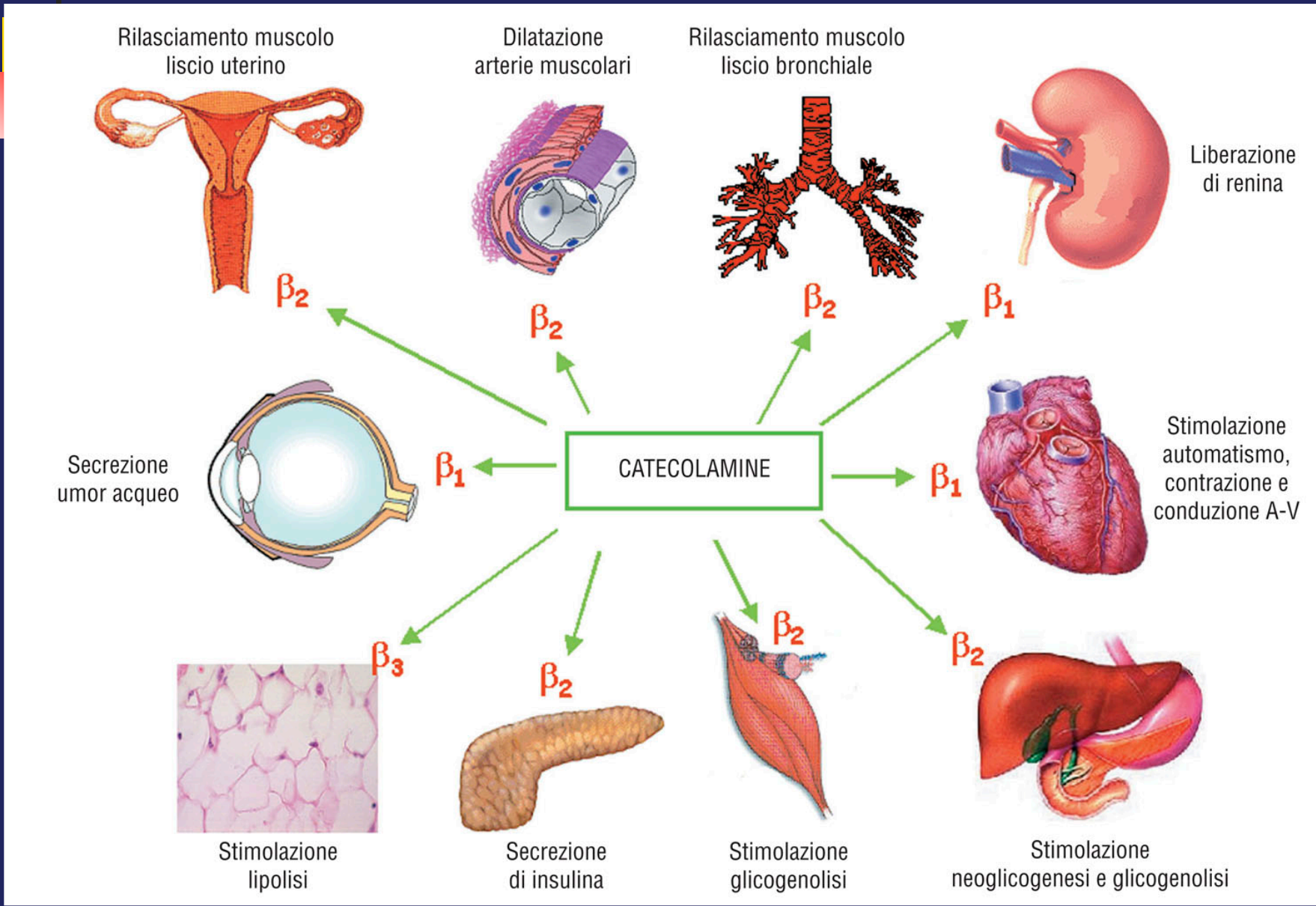
- Tutti accoppiati a proteina G_s
- Si dividono in:
 - β_1 A=NA
 - β_2 A>NA
 - β_3 NA>A



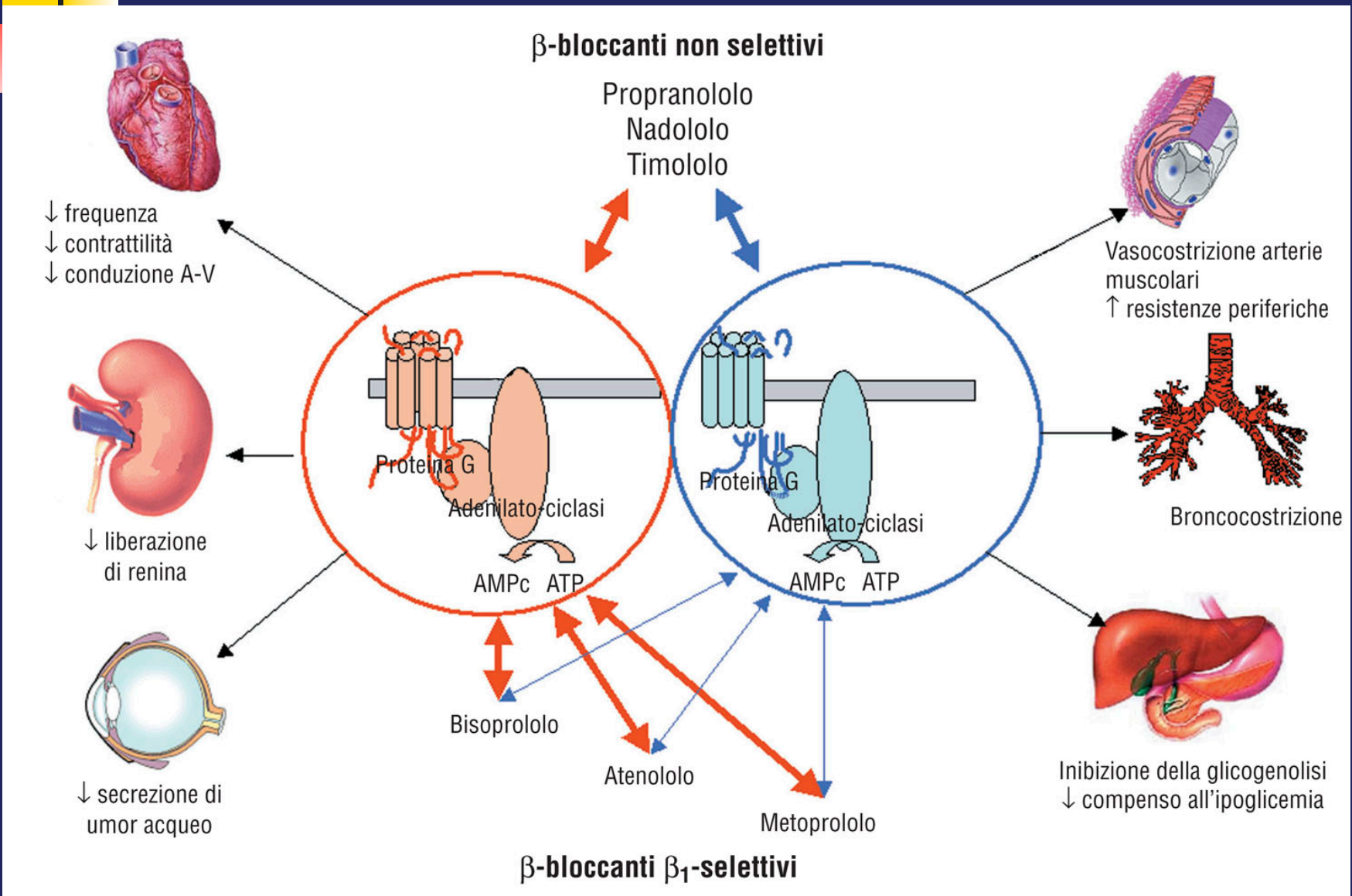
Distribuzione e caratteristiche funzionali dei recettori β -adrenergici

β_1	Cuore	Aumento frequenza Aumento contrattilità Aumento velocità di conduzione Aumento automatismo
	Rene	Aumento secrezione renina
	Occhio	Produzione umor acqueo
β_2	Apparato respiratorio	Rilassamento muscolatura liscia bronchiale
	Muscolatura liscia vascolare	Rilassamento arteriolare
	Muscolatura liscia stomaco	Rilassamento
	Muscolatura liscia intestino	Rilassamento
	Muscolatura liscia tratto GU	Rilassamento muscolo detrusore vescica Rilassamento muscolatura uterina
	Apparato endocrino	Aumento secrezione di insulina Esaltazione dei sintomi dell' ipertiroidismo
	Fegato	Glicogenolisi Gluconeogenesi
	Muscolatura scheletrica	Glicogenolisi
β_3	Tessuto adiposo	Lipolisi

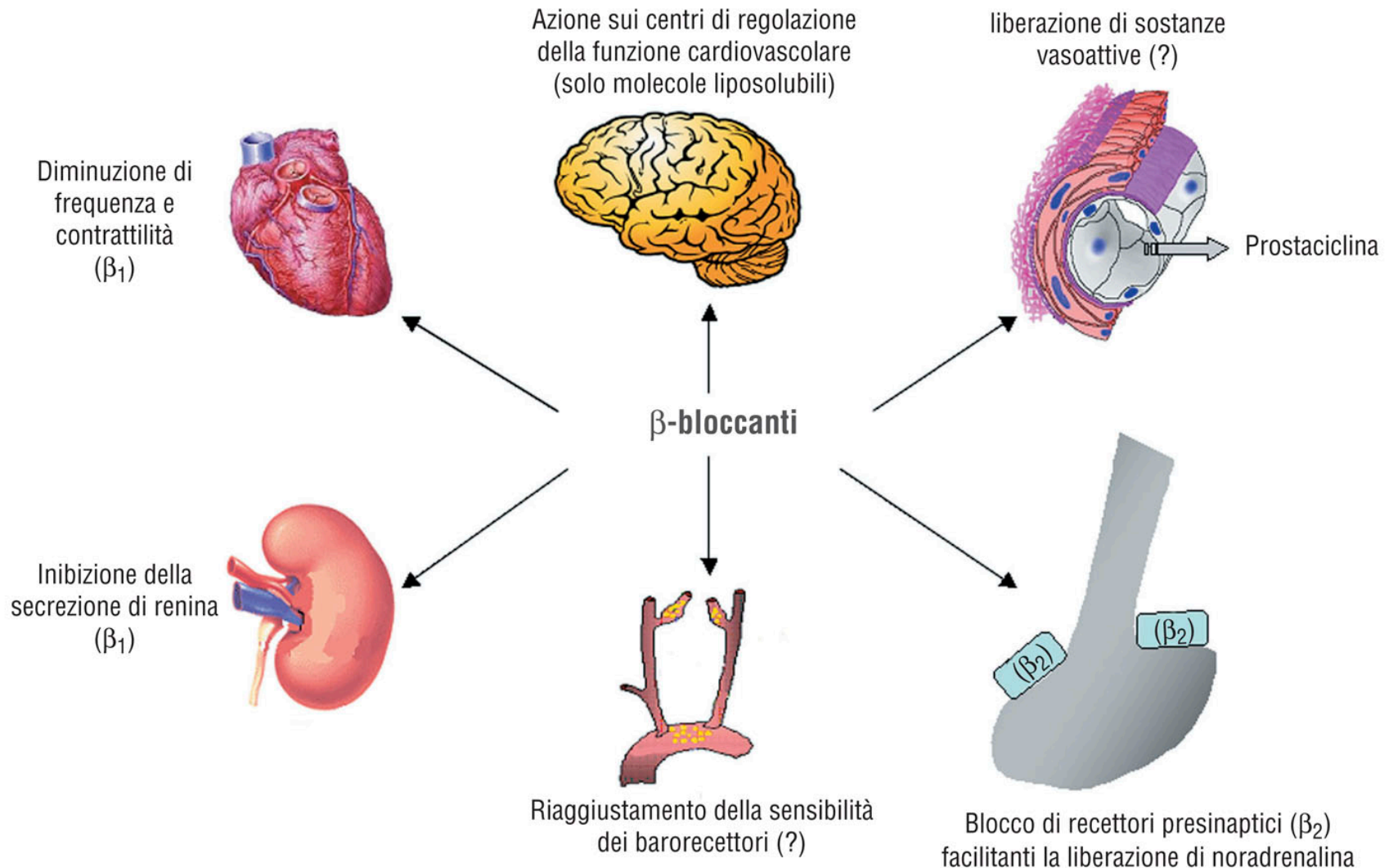
Principali bersagli farmacologici dei beta-bloccanti.



Beta-bloccanti beta₁-selettivi e non selettivi.



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

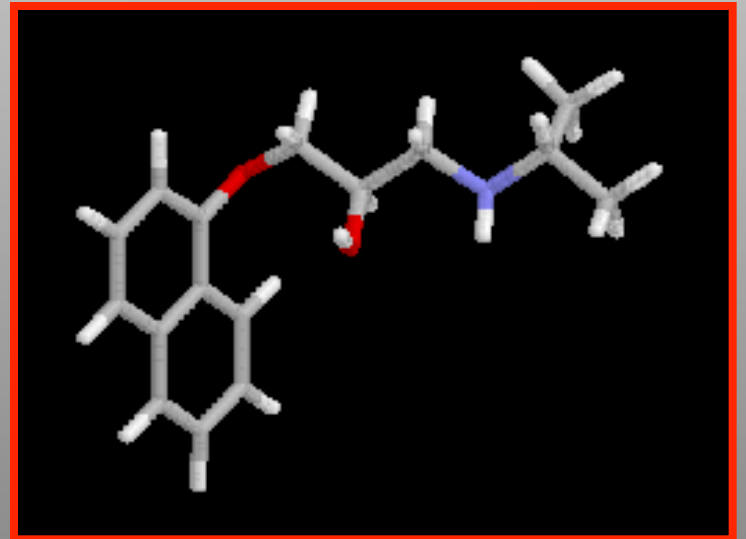


β -BLOCCANTI

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



- *Propanololo (1965)*





β -BLOCCANTI: classificazione

- In base alla selettività recettoriale:

ANTAGONISTI COMPLETI			
β-BLOCCANTI NON SELETTIVI	FARMACO	RAPPORTO DI SELETTIVITA' B1- B2	DOSE ORALE MEDIA (mg/die)
	PROPRANOLOLO	/	80-320
	TIMOLOLO	/	10-40
	NADOLOLO	/	80-240
β-BLOCCANTI SELETTIVI	<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 μ g/ml/min
	ICI 118551	1/300	/



β -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	β_1 -selettivo



β -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

β-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 α_1
	Carvedilolo	/	12,5-50	Blocco α_1
	Celiprololo	β_1	200-400	Blocco α_1 + Agonismo β_2
	Nebivololo	β_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>)



β -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



β -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

Ipertensione arteriosa

Glaucoma ad angolo aperto



β -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)



β -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



β_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



β_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)



β_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



α/β -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

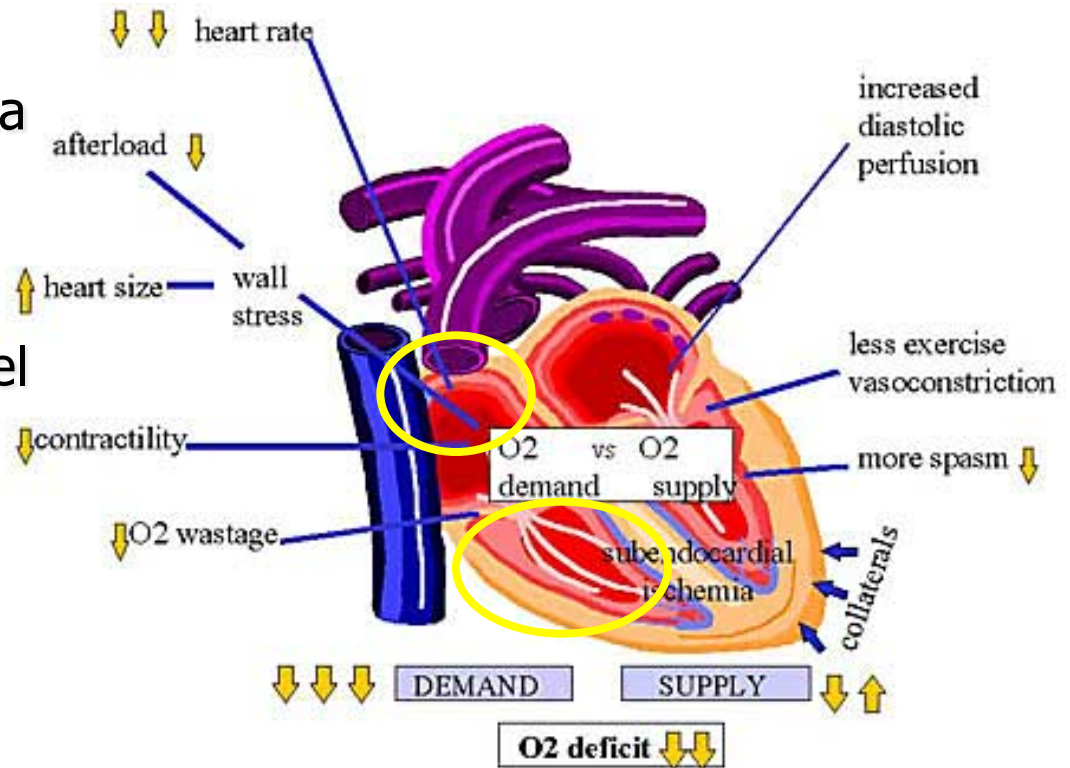
USI TERAPEUTICI

Ipertensione arteriosa cronica e acuta

β -ANTAGONISTI: effetti clinici

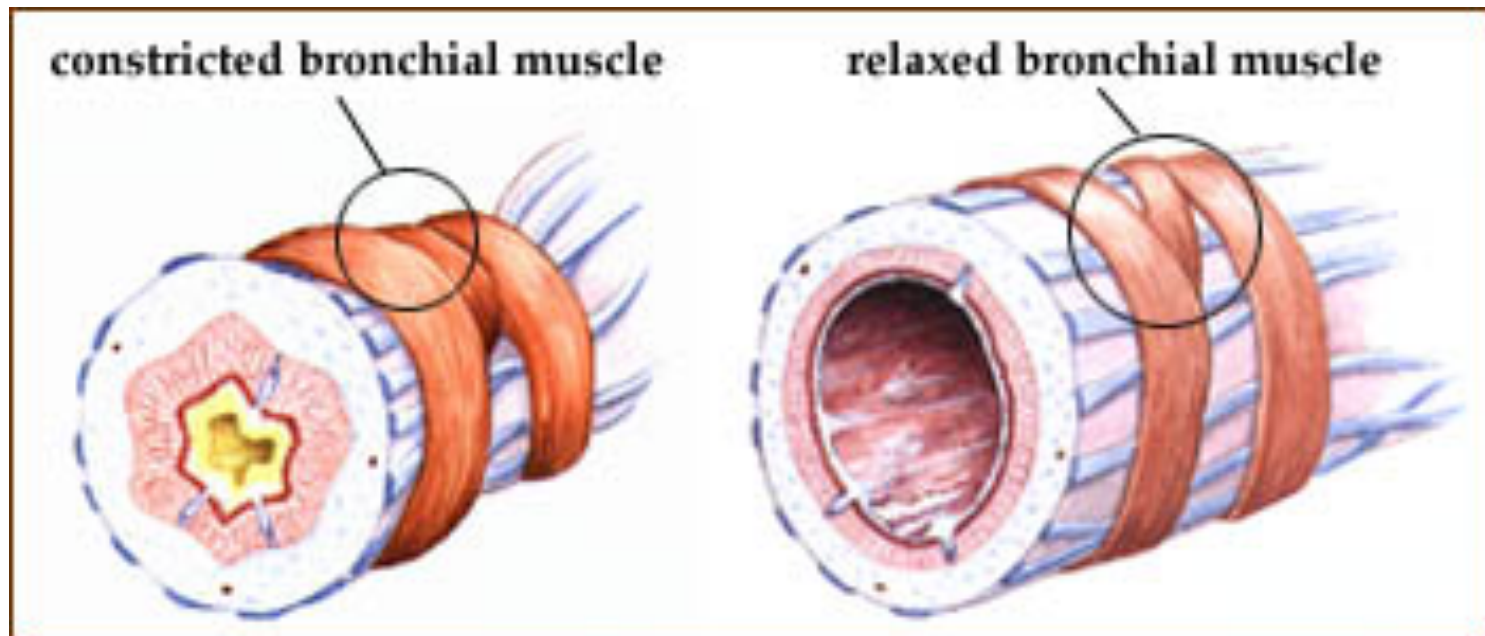
Effetti cardiovascolari:

- Riduzione della frequenza cardiaca
- Riduzione della gittata cardiaca
- Riduzione del lavoro e del consumo di O₂ cardiaci
- Diminuzione pressione sanguigna



β -ANTAGONISTI: effetti clinici

- Effetti broncopolmonari:
 - Broncocostrizione



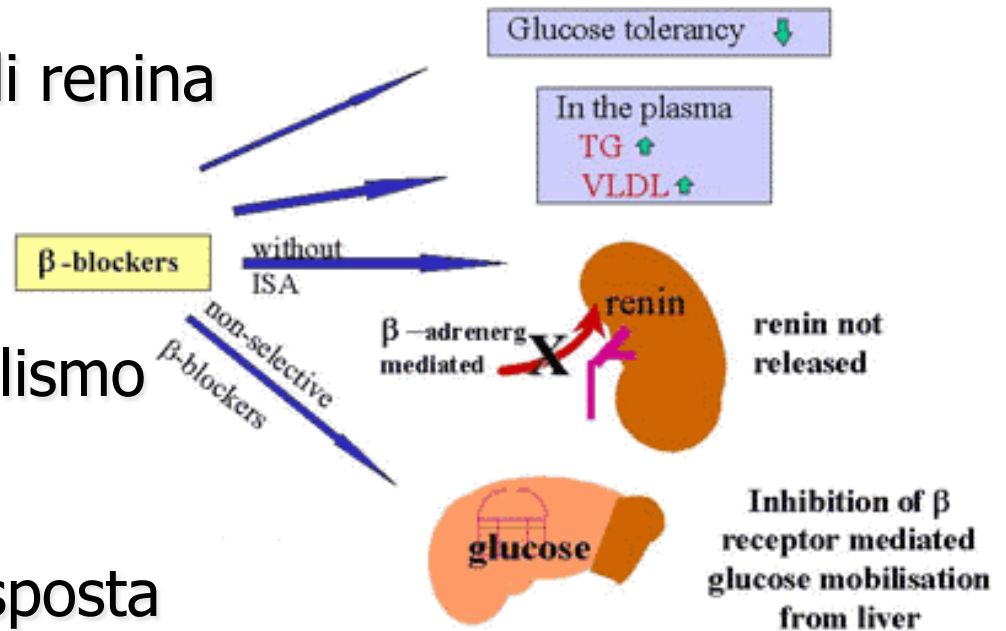
β -ANTAGONISTI: effetti clinici

■ Effetti renali:

- Inibizione liberazione di renina

● Effetti metabolici:

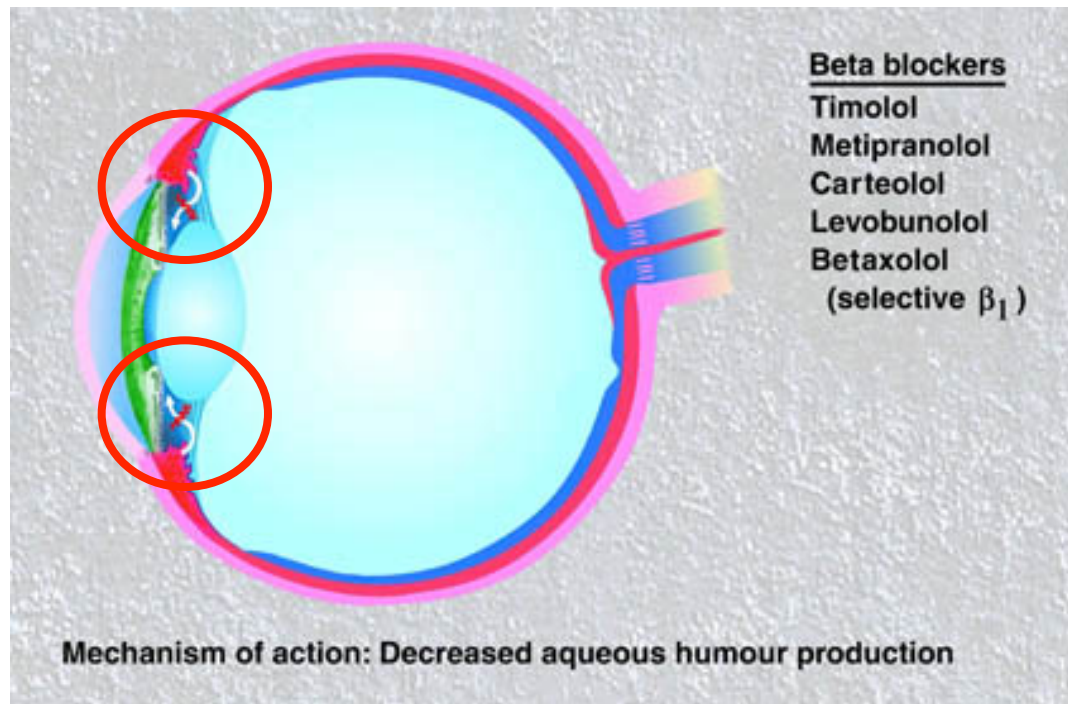
- Interferenza col metabolismo delle lipoproteine
 - Interferenza con la risposta metabolica all' ipoglicemia
 - Attenuazione dei sintomi da ipertiroidismo



β -ANTAGONISTI: effetti clinici

☐ Effetti oculari:

Diminuzione della produzione di umor acqueo



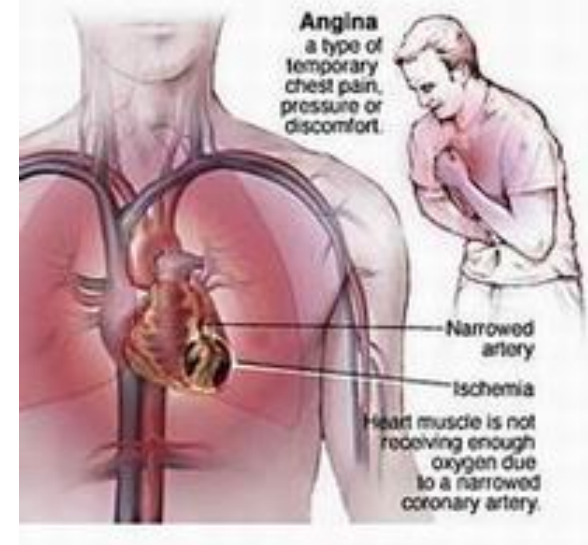


β -ANTAGONISTI: EFFETTI CLINICI

- 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

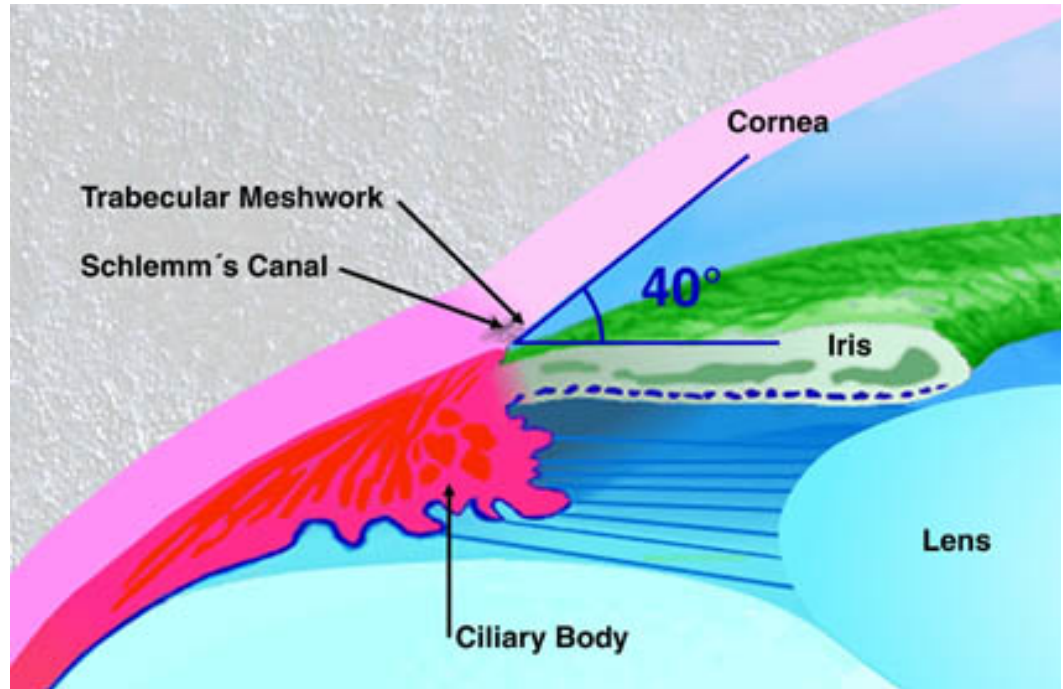
INDICAZIONI FARMACO-TERAPEUTICHE

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



INDICAZIONI FARMACO-TERAPEUTICHE

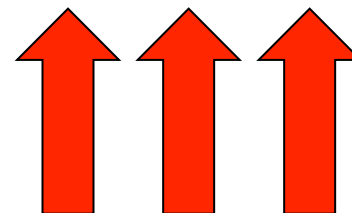
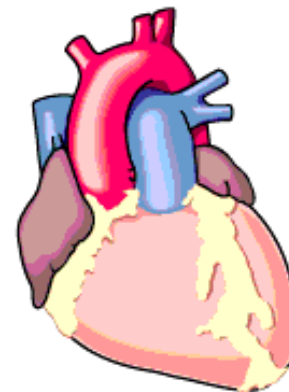
■ Glaucoma ad angolo aperto



- Ipertiroidismo
- Ansia
- Profilassi dell'emicrania

EFFETTI COLLATERALI E TOSSICI

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





β -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

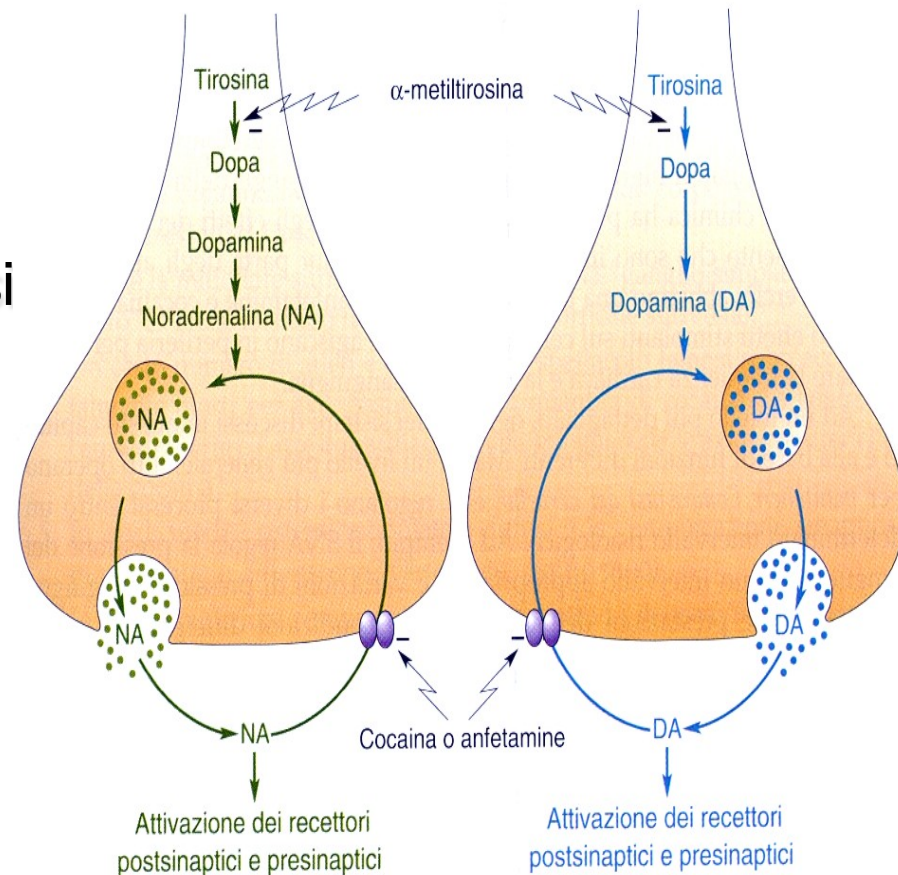
- Crisi broncoostruttive
- Alterazioni metaboliche
- Insonnia, allucinazioni, aggravamento della depressione
- Impotenza sessuale
- Withdrawal syndrome



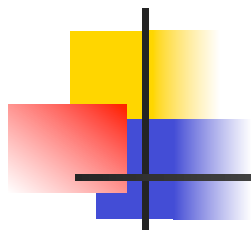
Inibitori della sintesi delle catecolamine

METIROSIONA

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



ALFA-METILDOPA



Alfa-metildOPA



alfa-metildopamina



alfametilnoradrenalina



α_2 agonista a livello centrale



falso neurotrasmettitore periferico

ALFA-METILDOPA



EFFETTI FARMACOLOGICI

Agonista α_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.*)

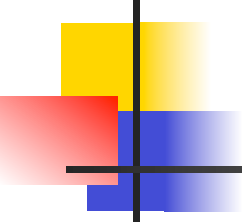
Epatite

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

Anemia emolitica (*rara*)

Non è farmaco di prima scelta, se non in gravidanza

CLONIDINA, GUANABENZ, GUANFACINA



Stimolazione recettori α_{2a} del tronco cerebrale

→ riduzione dell'output all'ortosimpatico

→ riduzione catecolamine

Ad alte dosi: stimolazione recettori α_{2a} vasali

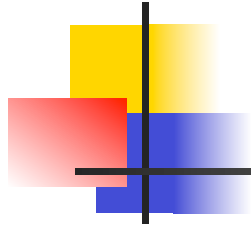
EFFETTI FARMACOLOGICI

Simili a quelli dell' α -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*)

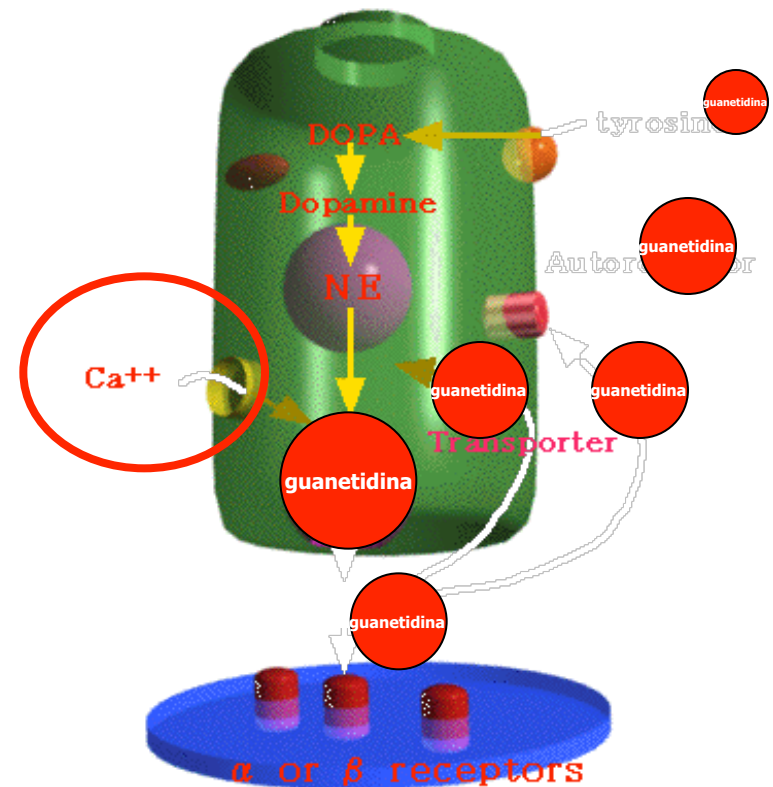
Effetto rebound a sospensione (*tachicardia, cefalea, ansia, tremori*)

**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*)

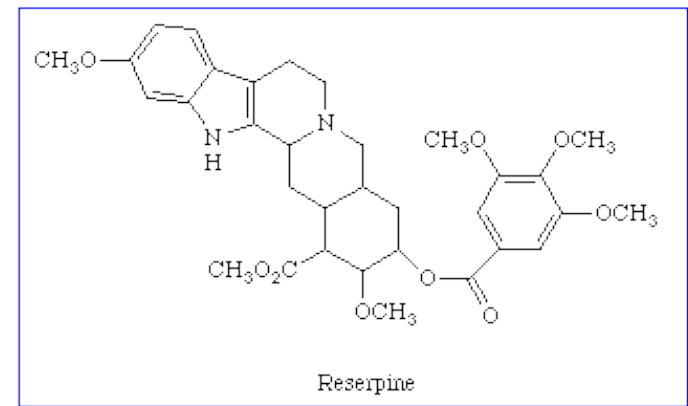
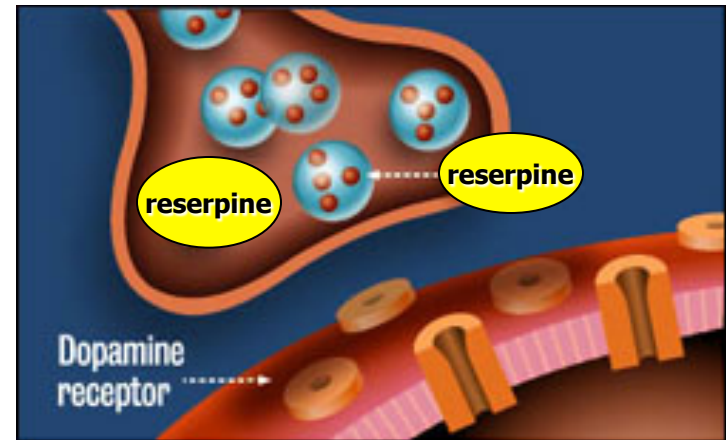
Sviluppo di soprasensibilità alla NA (*da "denervazione"*)

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

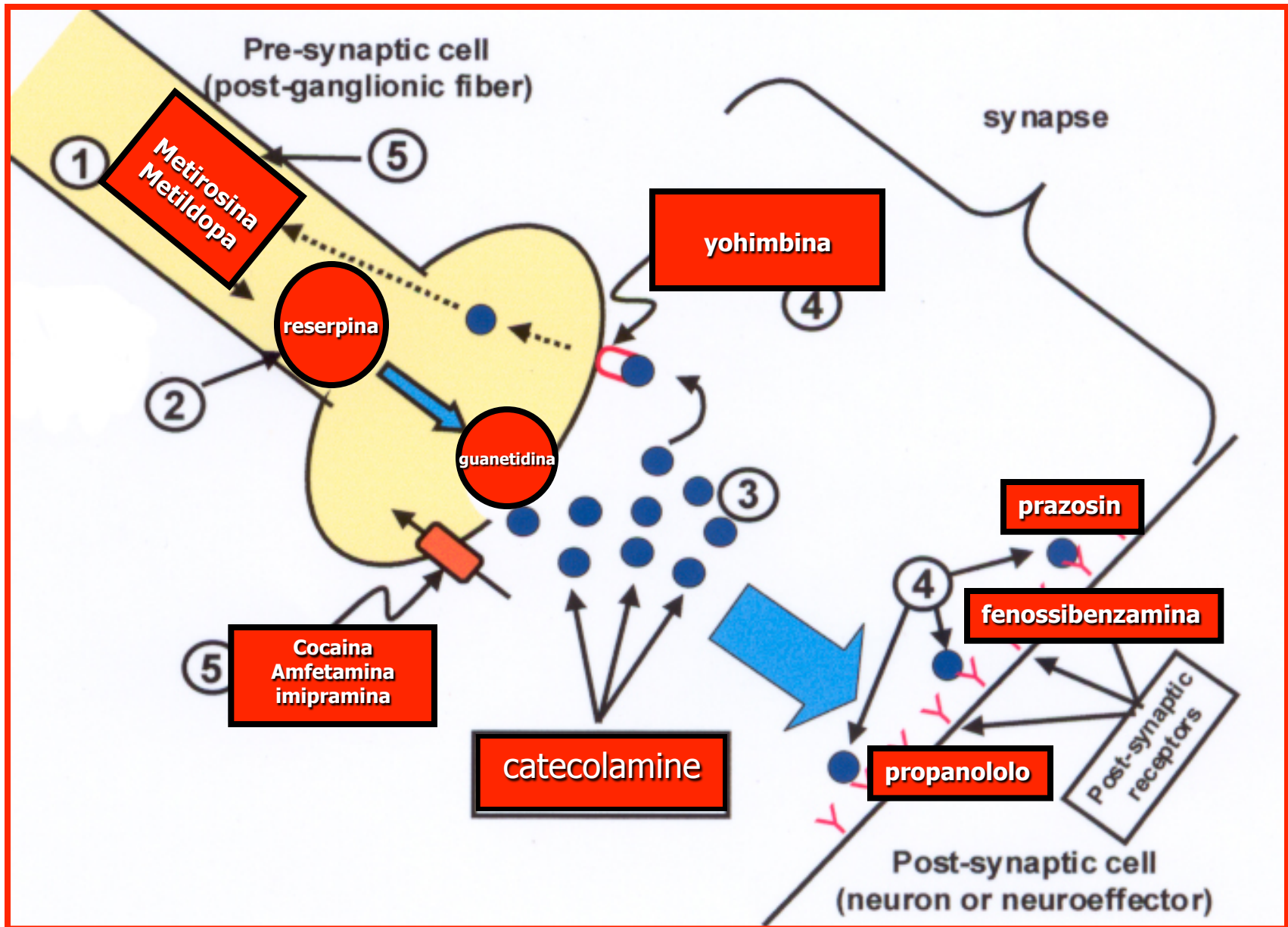
Bloccanti del trasporto di catecolamine

■ 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



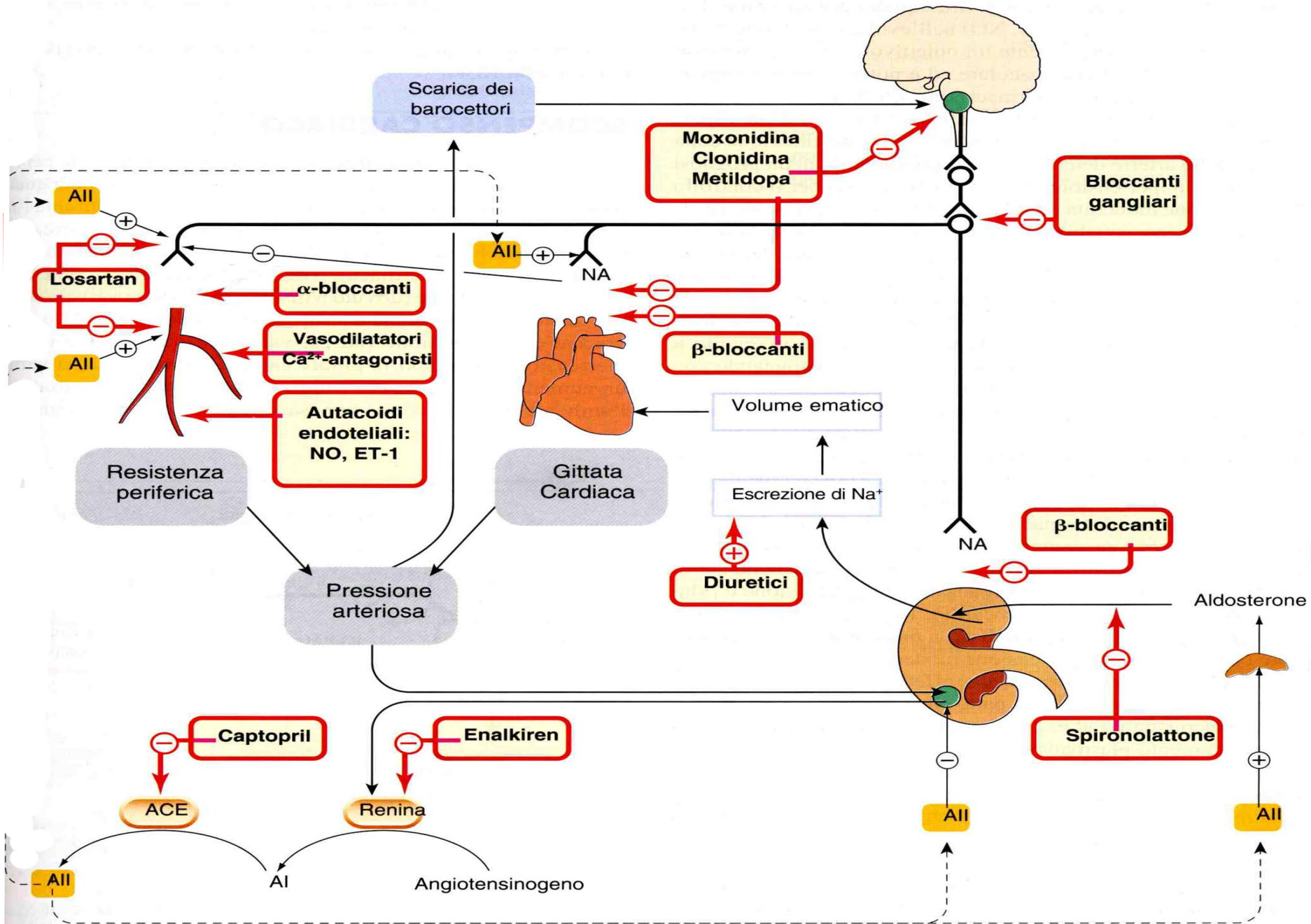


Fig. 18.9 Diagramma che illustra i principali meccanismi coinvolti nella regolazione della pressione del sangue (linee nere) e i siti d'azione dei farmaci antiipertensivi (riquadri arancio). (NA = noradrenalina, AI = angiotensina I, AII = angiotensina II, ACE = enzima di conversione dell'angiotensina;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