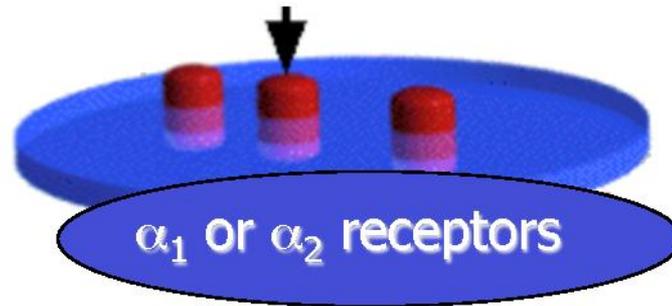


ORGANO O TESSUTO	ADRENORECETTORI PREDOMINANTI	EFFETTI DI ATTIVAZIONE	EFFETTI FISIOLGICI
CUORE	$\beta_1$	Contrazione muscolare	Incremento di frequenza e forza del cuore
MUSCOLO LISCIO BRONCHIALE	$\alpha_1$	Contrazione del muscolo liscio	Chiusura delle vie aeree
	$\beta_2$	Rilassamento del muscolo liscio	Dilatazione e apertura delle vie aeree
MUSCOLO LISCIO DELLE ARTERIOLE	$\alpha$	Contrazione del muscolo liscio	Costrizione delle arteriole e incremento della pressione sanguigna (IPERTENSIONE)
	$\beta_2$	Rilassamento del muscolo liscio	Dilatazione delle arteriole e incremento del sangue che arriva ai muscoli
VENE	$\alpha$	Contrazione del muscolo liscio	Costrizione delle vene e incremento della pressione sanguigna (IPERTENSIONE)
	$\beta_2$	Rilassamento del muscolo liscio	Dilatazione delle vene e decremento della pressione sanguigna (IPOTENSIONE)
FEGATO	$\alpha_1$ e $\beta_2$	Attivazione degli enzimi che metabolizzano il glicogeno e inattivazione degli enzimi che lo sintetizzano	Demolizione del glicogeno per produrre glucosio
RENE	$\beta_2$	Incremento della secrezione di renina	Incremento della pressione sanguigna
TESSUTO ADIPOSO	$\beta_3$	Attivazione delle lipasi	Demolizione del grasso

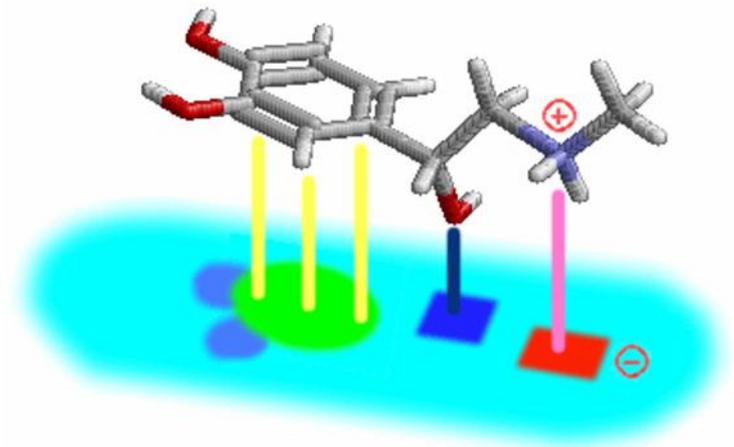
# ANTAGONISTI ADRENERGICI

## $\alpha$ -ANTAGONISTI

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



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

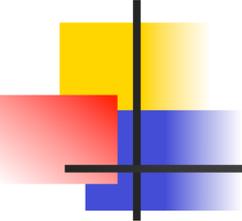


# Sistema cardiovascolare: blocco $\alpha 1$

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



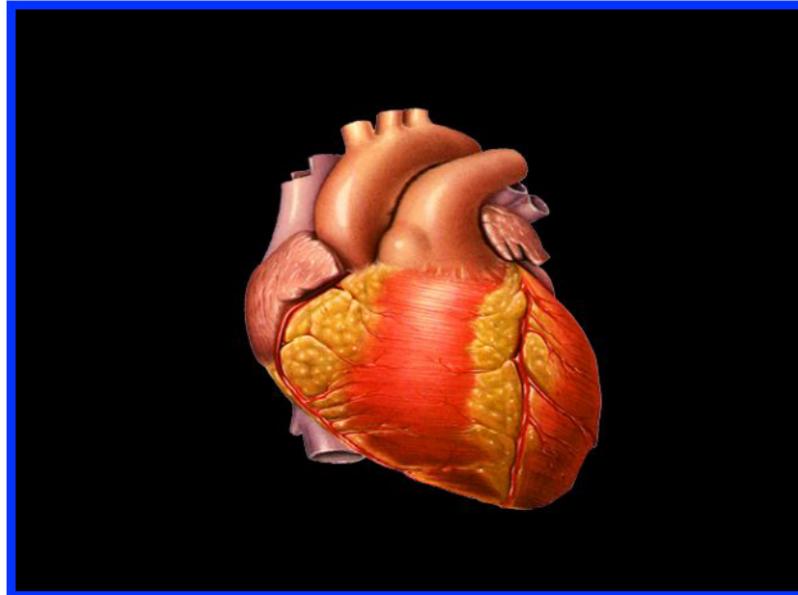
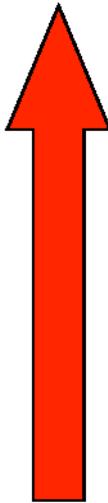
PA = (pressione  
arteriosa)  
Gittata cardiaca x  
Resistenza arteriole

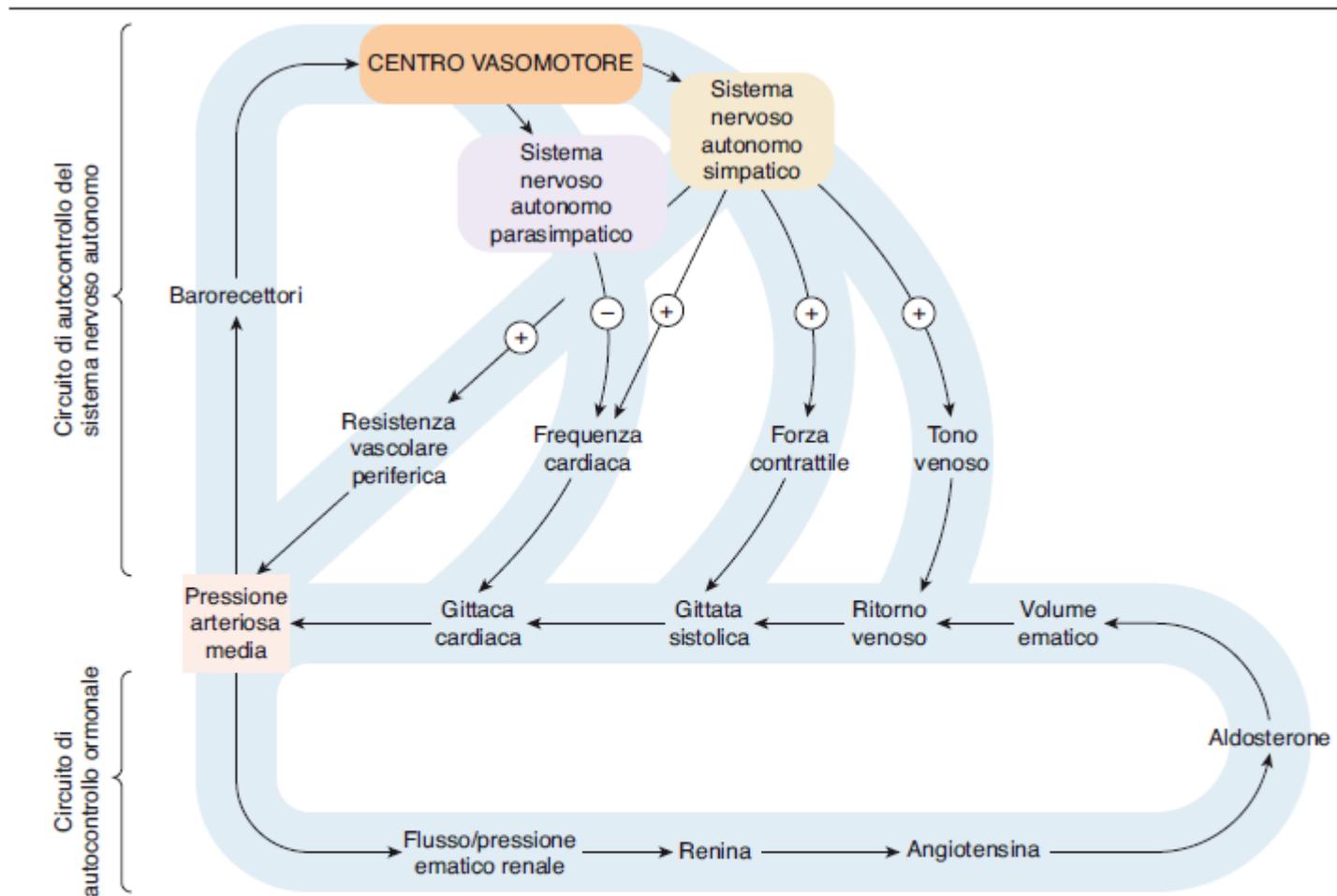


# Sistema cardiovascolare: blocco $\alpha_1$

---

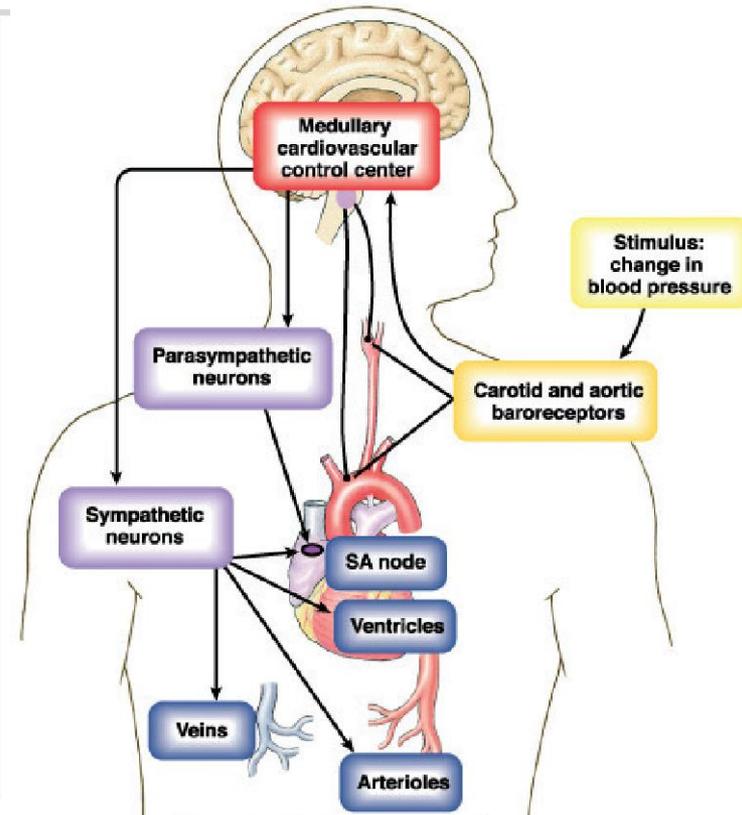
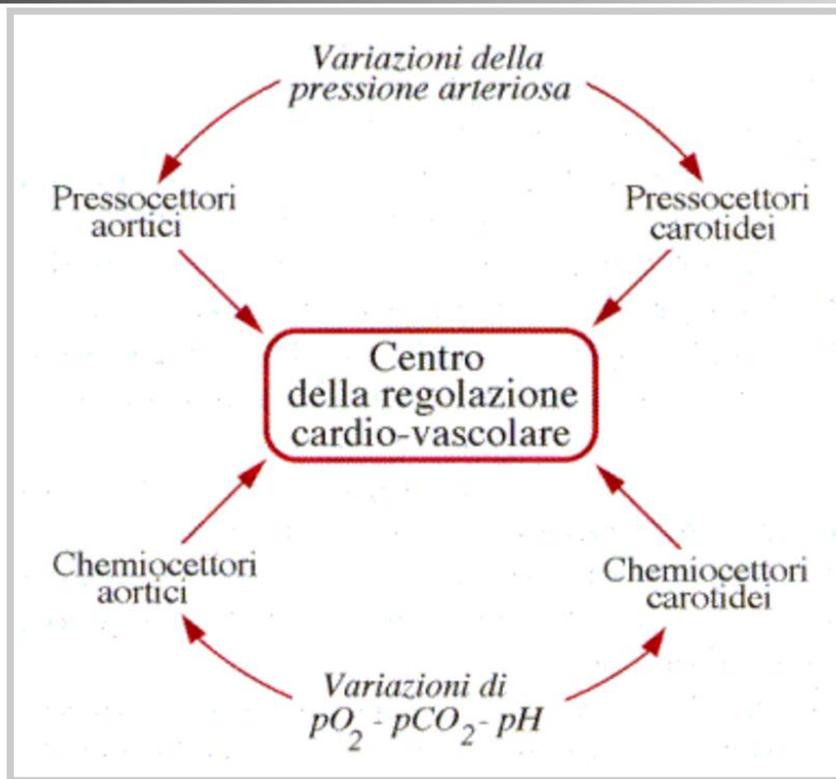
- Gittata cardiaca riflessa aumentata
- Frequenza cardiaca aumentata
- Ritenzione dei fluidi



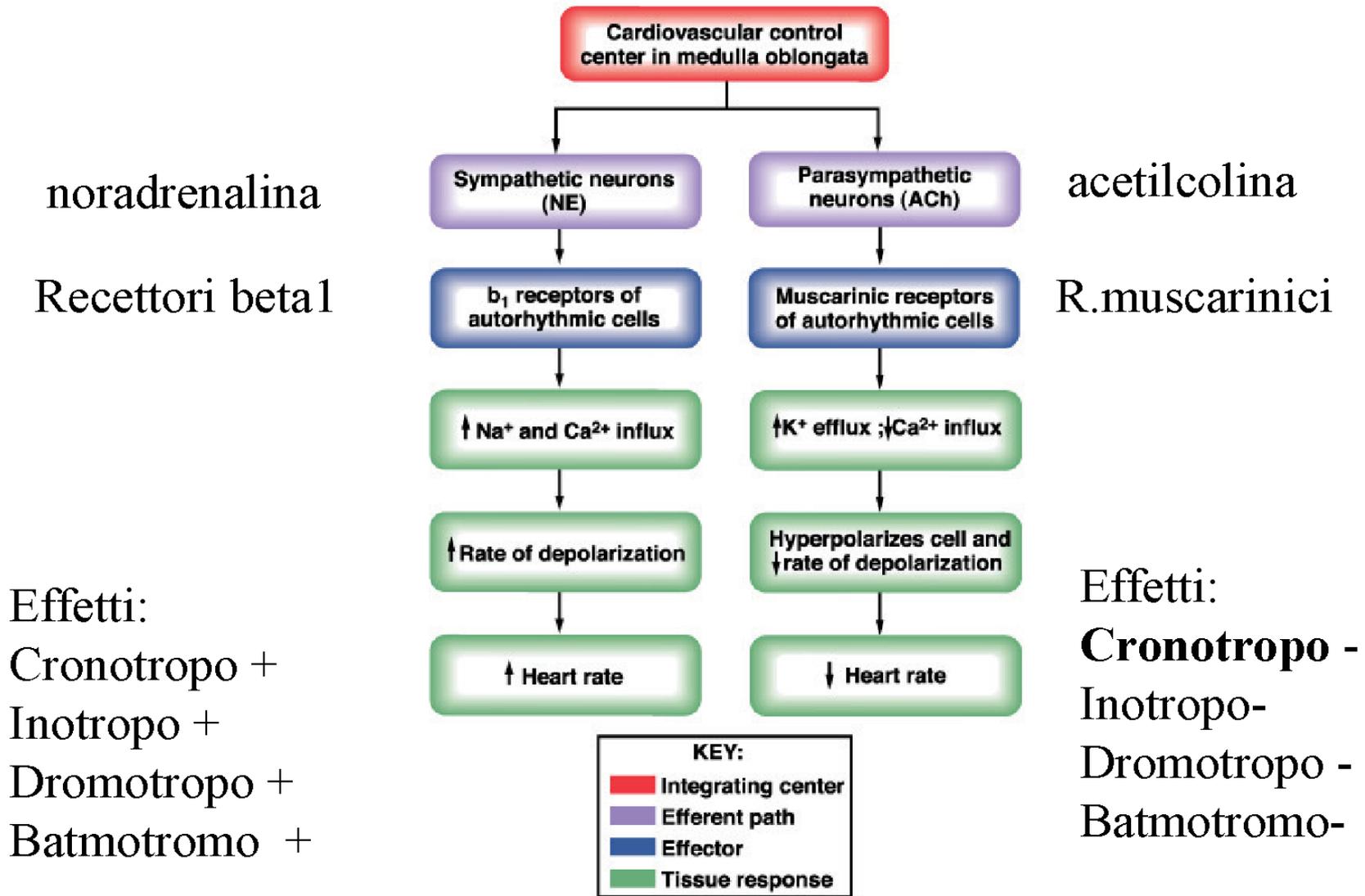


**Figura 6-7.** Controllo autonomo ed ormonale della funzione cardiovascolare. Si noti che sono presenti almeno due circuiti di autocontrollo, il circuito del sistema nervoso autonomo ed il circuito ormonale. Il sistema nervoso autonomo simpatico influenza direttamente quattro variabili principali: resistenza vascolare periferica, frequenza cardiaca, forza contrattile e tono venoso. Esso modula anche direttamente la produzione di renina (non mostrata). Il sistema nervoso parasimpatico influenza direttamente la frequenza cardiaca. Oltre al suo ruolo di stimolazione dell'increzione di aldosterone, l'angiotensina II fa aumentare per azione diretta la resistenza vascolare periferica e facilita gli effetti del sistema nervoso simpatico (non in figura). L'effetto finale di autocontrollo di ciascun circuito è compensare modifiche della pressione arteriosa. Così, una diminuzione pressoria da perdita di sangue evocherà un aumento del flusso di impulsi simpatici e rilascio di renina. All'opposto, un aumento della pressione media dovuto a somministrazione di un farmaco vasocostrittore causa riduzione delle efferenze simpatiche e del rilascio di renina ed aumenta le efferenze parasimpatiche (vagali).

# Riflesso barocettoriale



# Effetti del SNA sulle cellule pace maker



noradrenalina

Recettori beta1

Effetti:

Cronotropo +  
 Inotropo +  
 Dromotropo +  
 Batmotromo +

acetilcolina

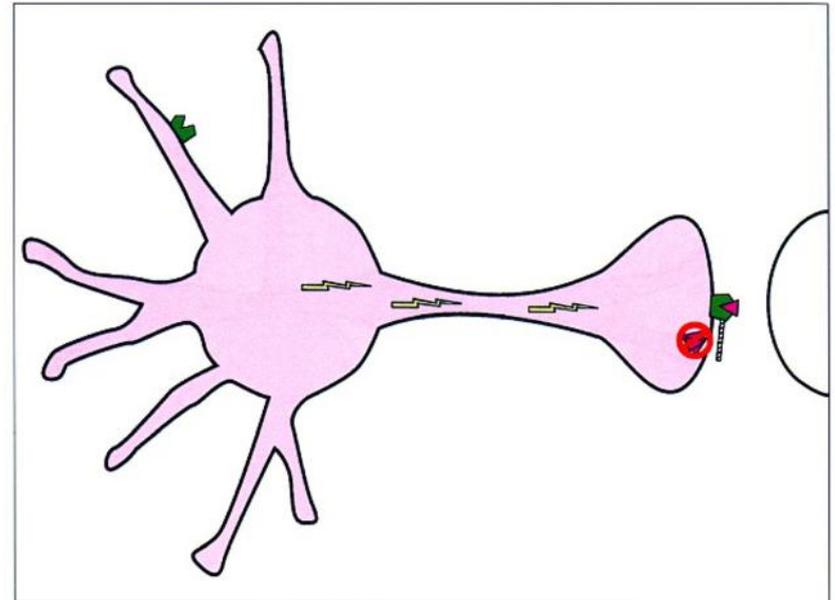
R.muscarinici

Effetti:

**Cronotropo -**  
**Inotropo-**  
**Dromotropo -**  
**Batmotromo-**

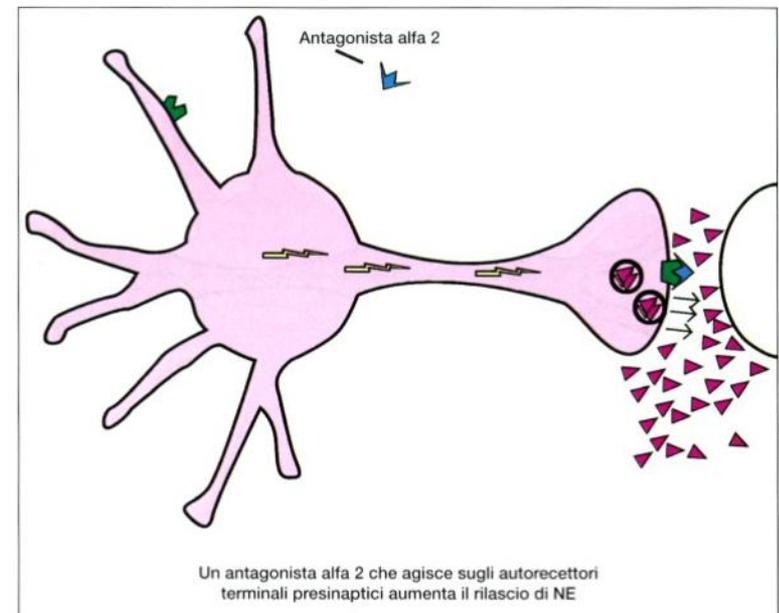
# Sistema cardiovascolare: $\alpha_2$

- 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



# ***Antagonisti degli adrenocettori***

## ***$\alpha$ -adrenocettori***

1. non-selettivi
2.  $\alpha_1$ - e  $\alpha_2$ -selettivi

con blocco:

4. Irreversibile
5. Reversibile  
(competitivi)

## ***$\beta$ -adrenocettori (“ $\beta$ -bloccanti”)***

1. non-selettivi
2.  $\beta_1$  selettivi

## ***Antagonisti nonselettivi degli $\alpha$ -adrenocettori***

Antagonisti *irreversibili*: **fenoxibenzamina**

Antagonisti *reversibili*: **fentolamina**

blocco dei recettori  $\alpha_1$  e  $\alpha_2$

Effetti:

- caduta della pressione per blocco dei recettori  $\alpha_1$  della muscolatura liscia vasale
- tachicardia riflessa per stimolazione dei recettori  $\beta_1$  cardiaci
- Il blocco degli autocettori  $\alpha_2$  abolisce l'autoinibizione del rilascio di NA con riduzione dell'effetto anti-ipertensivo

Impiego:

Controllo degli episodi ipertensivi da feocromocitoma

# Feocromocitoma

(paraganglioma della midollare del surrene)

**Generalità:** tumore del 10%: 10% bilaterale, 10% extra-surrenalico, 10% in età pediatrica, 10% maligno

**Familiarità** (associazione con neurofibromatosi, displasia dell'arteria renale, s. di von Hippel-Lindau, MEN IIA/IIB).

**Clinica:** i segni derivano dalla liberazione delle catecolamine (adrenalina e noradrenalina) che causano

- crisi ipertensive ricorrenti (scatenate da parto, farmaci, altro)
- cefalea

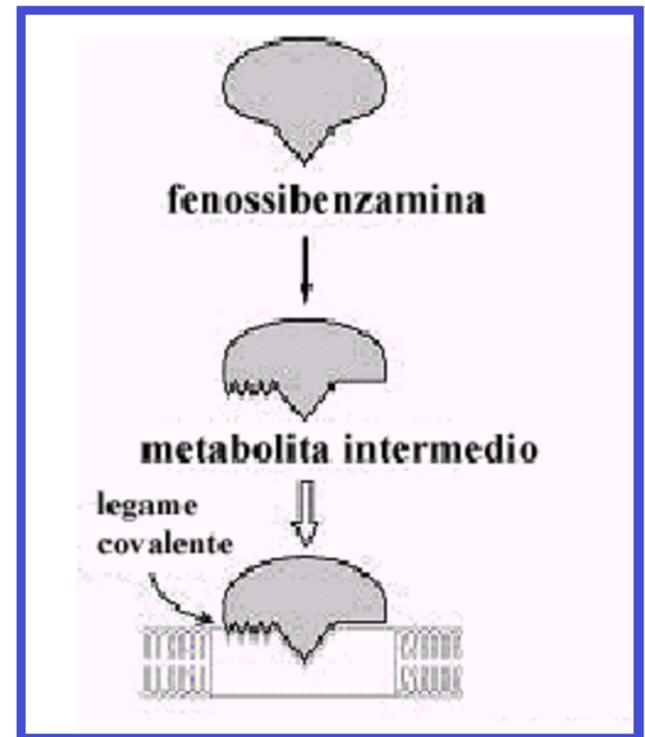
Il feocromocitoma è una rara forma di tumore di solito benigno in cui le cellule neoplastiche derivano dalle cellule **cromaffini**.

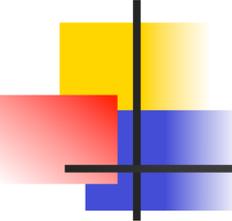
# $\alpha$ -ANTAGONISTI NON SELETTIVI

## 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

---

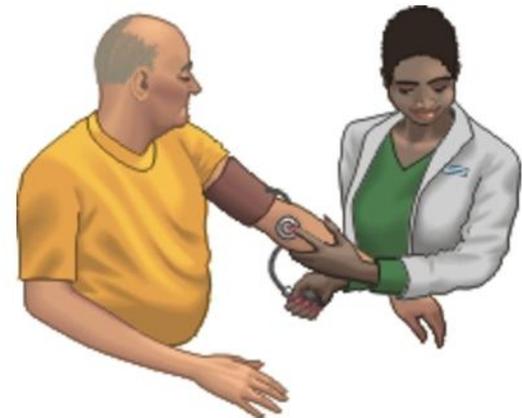
## COMPETITIVI

### **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



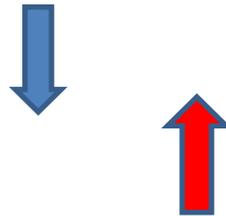
## ***Antagonisti selettivi degli $\alpha_1$ -adrenocettori***

***Prazosina – doxazosina – terazosina - indoramina***

Bloccano il recettore adrenergico periferico post-gangliare responsabile della contrazione della muscolatura liscia vasale

Effetti:

- Caduta della pressione
- Tachicardia riflessa



Effetti collaterali:

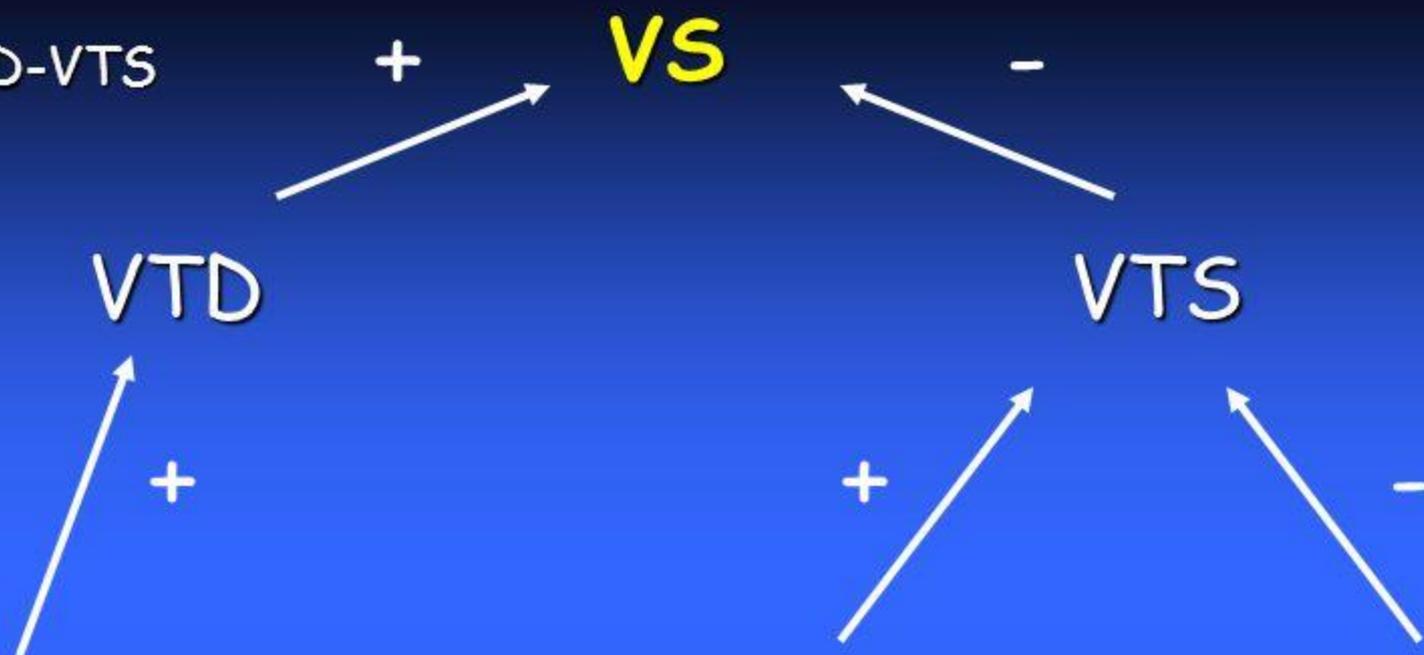
Ipotensione posturale (effetto prima dose)

Per blocco  $\alpha_1$  a livello venoso

Impiego clinico:

trattamento dell'ipertensione

$$VS = VTD - VTS$$



## Pre-carico

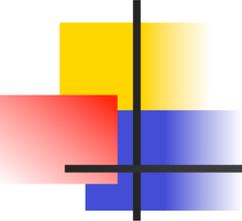
(meccanismo Frank-Starling che aumenta VS all'aumentare del ritorno venoso)

## Post-carico

(riduzione di VS all'aumentare della pressione aortica che si oppone allo svuotamento del ventricolo)

## Contrattilità

(una forte attività simpatica aumenta la forza di contrazione e riduce quindi il volume residuo aumentando il volume sistolico)



# $\alpha$ 1-ANTAGONISTI SELETTIVI

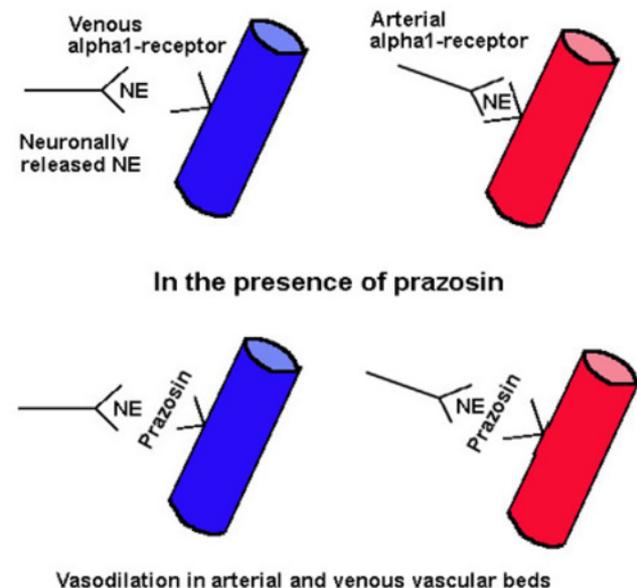
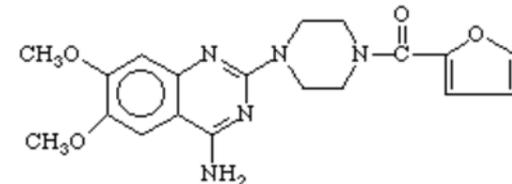
---

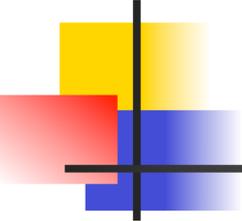
*Derivati delle chinazoline*

- 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

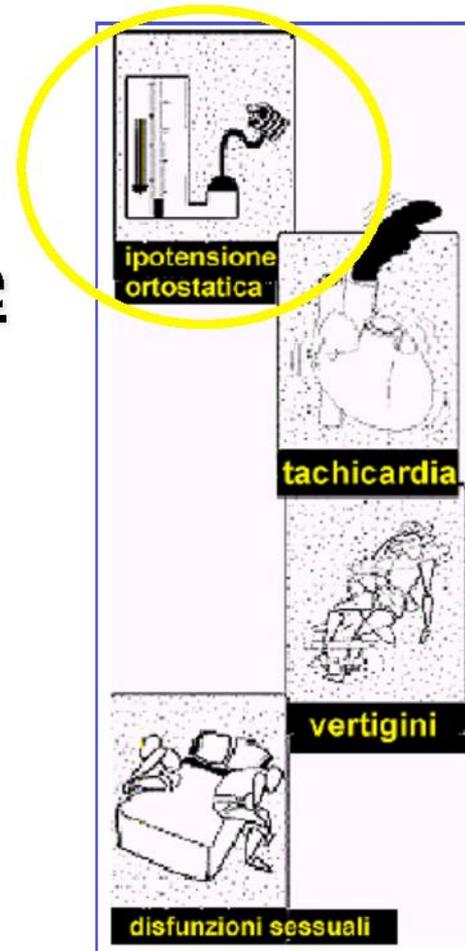
---

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

• **Ipertensione:** la prazosina ha breve durata di azione. Preferiti doxazosina e terazosina, ad azione più prolungata, generalmente in associazione ad altri farmaci anti-ipertensivi.

# $\alpha$ 1-ANTAGONISTI: effetti collaterali

- Effetto prima dose
- Cefalea
- Vertigini
- Disturbi sessuali



# Alcaloidi della segale cornuta

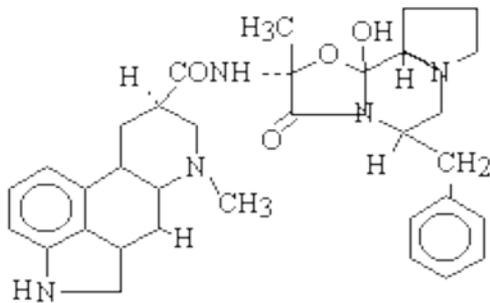


# Alcaloidi della segale cornuta

- *Claviceps purpurea*
- Azioni simpaticolitiche



# Alcaloidi della segale cornuta



ergotamina

## ■ ergotossina

### ■ Usi terapeutici

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

**RESTRIZIONI**

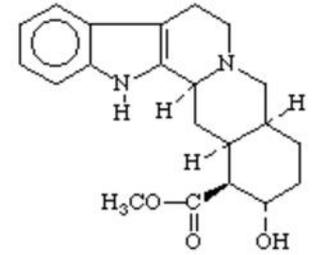


Comunicazione EMA sui medicinali contenenti derivati dell'Ergot (25/10/2013)

Sito AIFA;

[http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/ergot\\_derivatives.pdf](http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/ergot_derivatives.pdf)

# YOHIMBINA



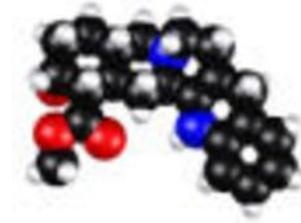
*Rauwolfia*



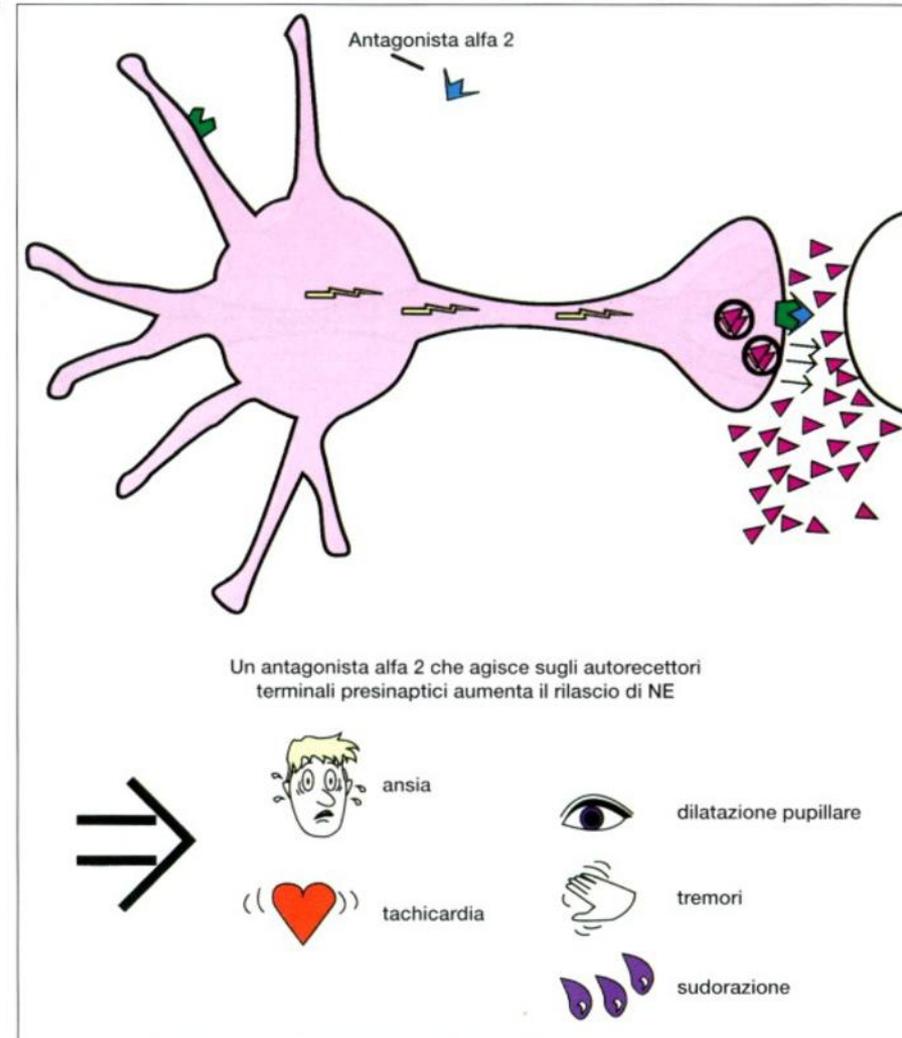
*Pausinystalia yohimbe*



# YOHIMBINA



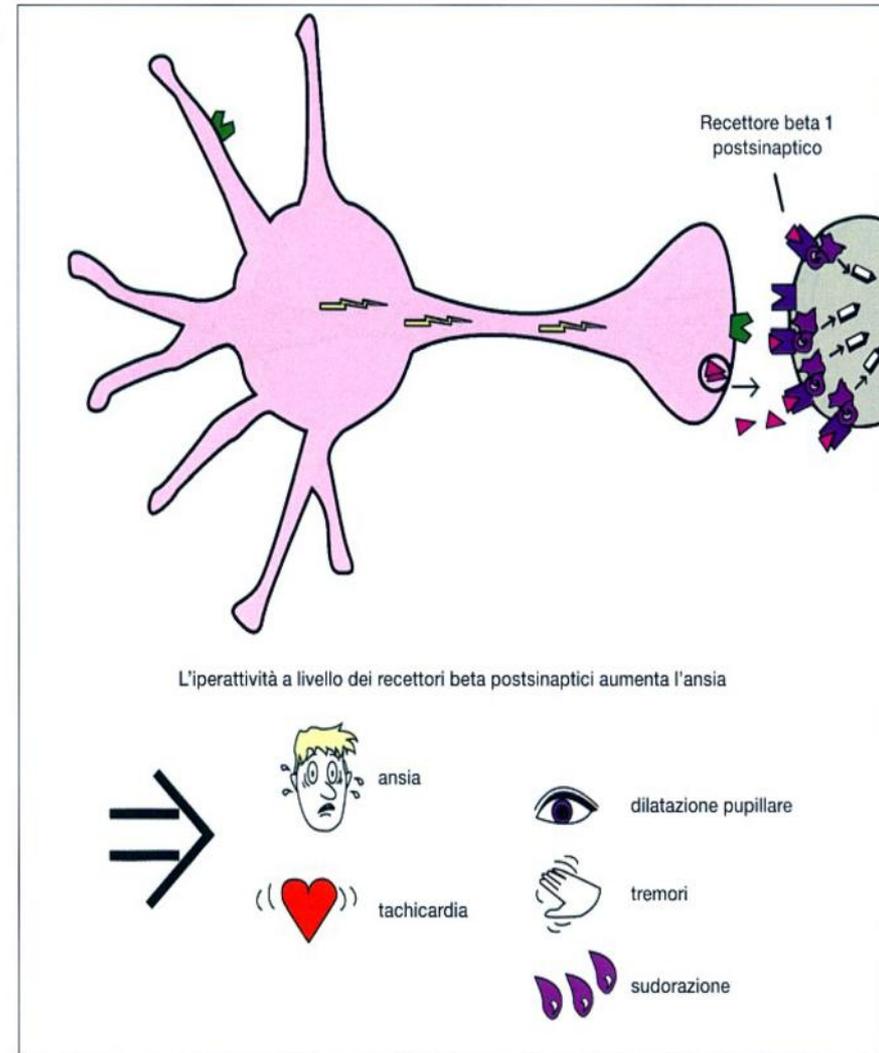
- Antagonista competitivo  $\alpha_2$
- Proprietà allucinatorie
- Aumenta la frequenza cardiaca
- Aumenta l'attività motoria
- Tremori
- Stimola l'attività sessuale nei ratti maschi



# ANTAGONISTI ADRENERGICI

## RECETTORI $\beta$

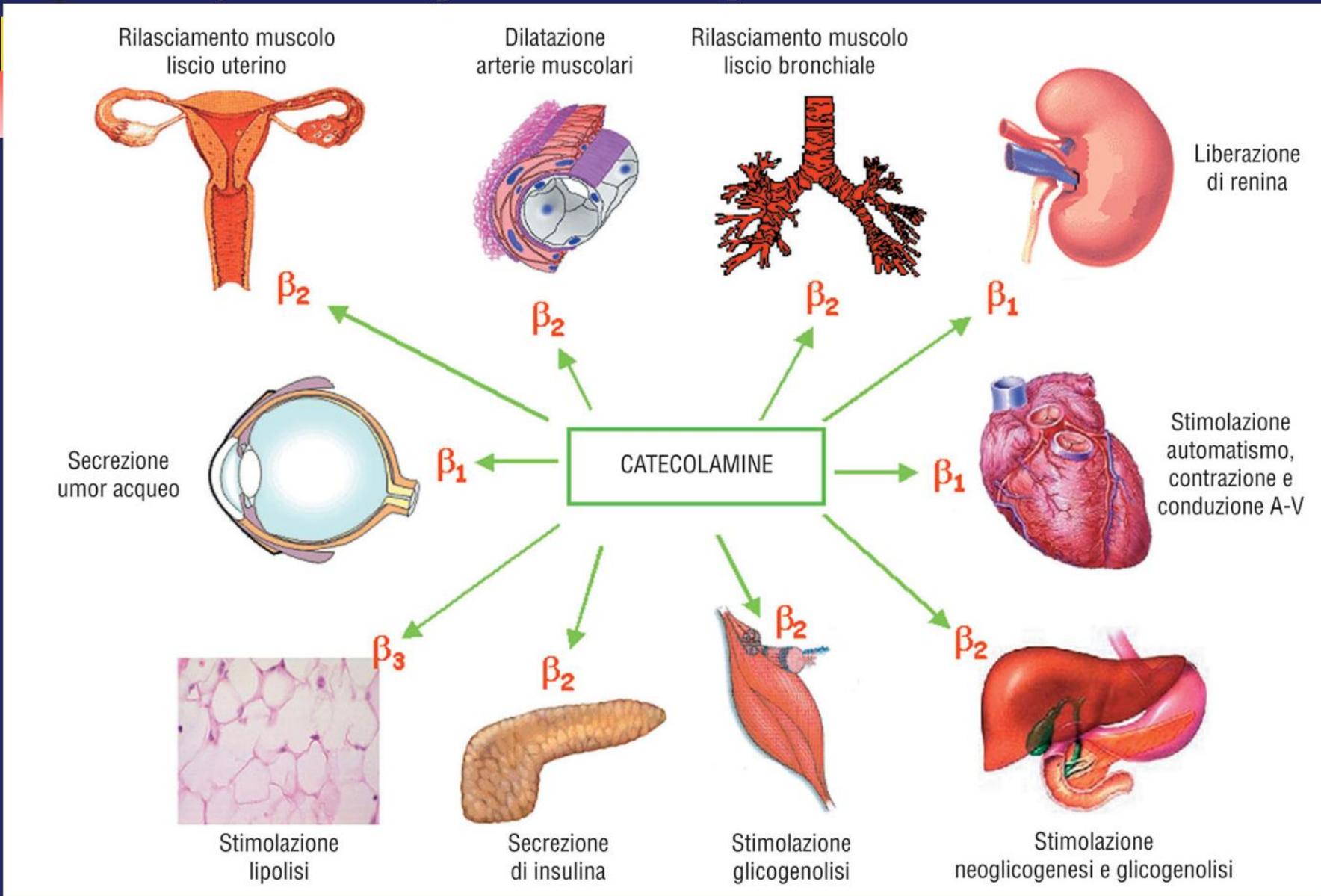
- Tutti accoppiati a proteina  $G_s$
- Si dividono in:
  - $\beta_1$  A=NA
  - $\beta_2$  A>NA
  - $\beta_3$  NA>A



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

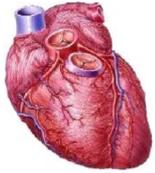
$\beta_1$	Cuore	Aumento frequenza Aumento contrattilità Aumento velocità di conduzione Aumento automatismo
	Rene	Aumento secrezione renina
	Occhio	Produzione umor acqueo
$\beta_2$	Apparato respiratorio	Rilassamento muscolatura liscia bronchiale
	Muscolatura liscia vascolare	Rilassamento arteriolare
	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
$\beta_3$	Tessuto adiposo	Lipolisi

# Principali bersagli farmacologici dei beta-bloccanti.



GLI EFFETTI DEGLI ANTAGONISTI DEI  $\beta$  RECETTORI ADRENERGICI SONO DOVUTI AL BLOCCO DELLE INFLUENZE ADRENERGICHE SUI VARI ORGANI E SISTEMI

$\beta_1$



Frequenza cardiaca diminuita

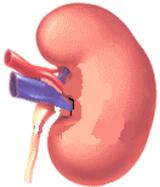
Velocità di conduzione A-V rallentata

Effetto inotropo negativo:

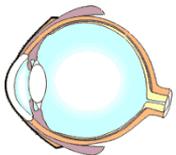
- diminuzione della gittata cardiaca
- aumento del volume residuo post-sistolico

Consumo di ossigeno miocardico diminuito

Pressione arteriosa ridotta



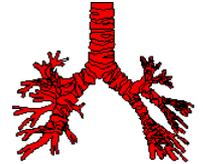
Ridotta liberazione di renina



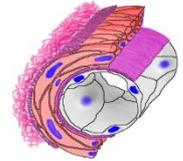
Ridotta secrezione di umor acqueo

$\beta_2$

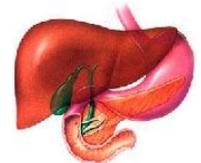
Aumento resistenze vie aeree  
(precipitazione attacchi di asma)



Vasocostrizione arterie muscolari



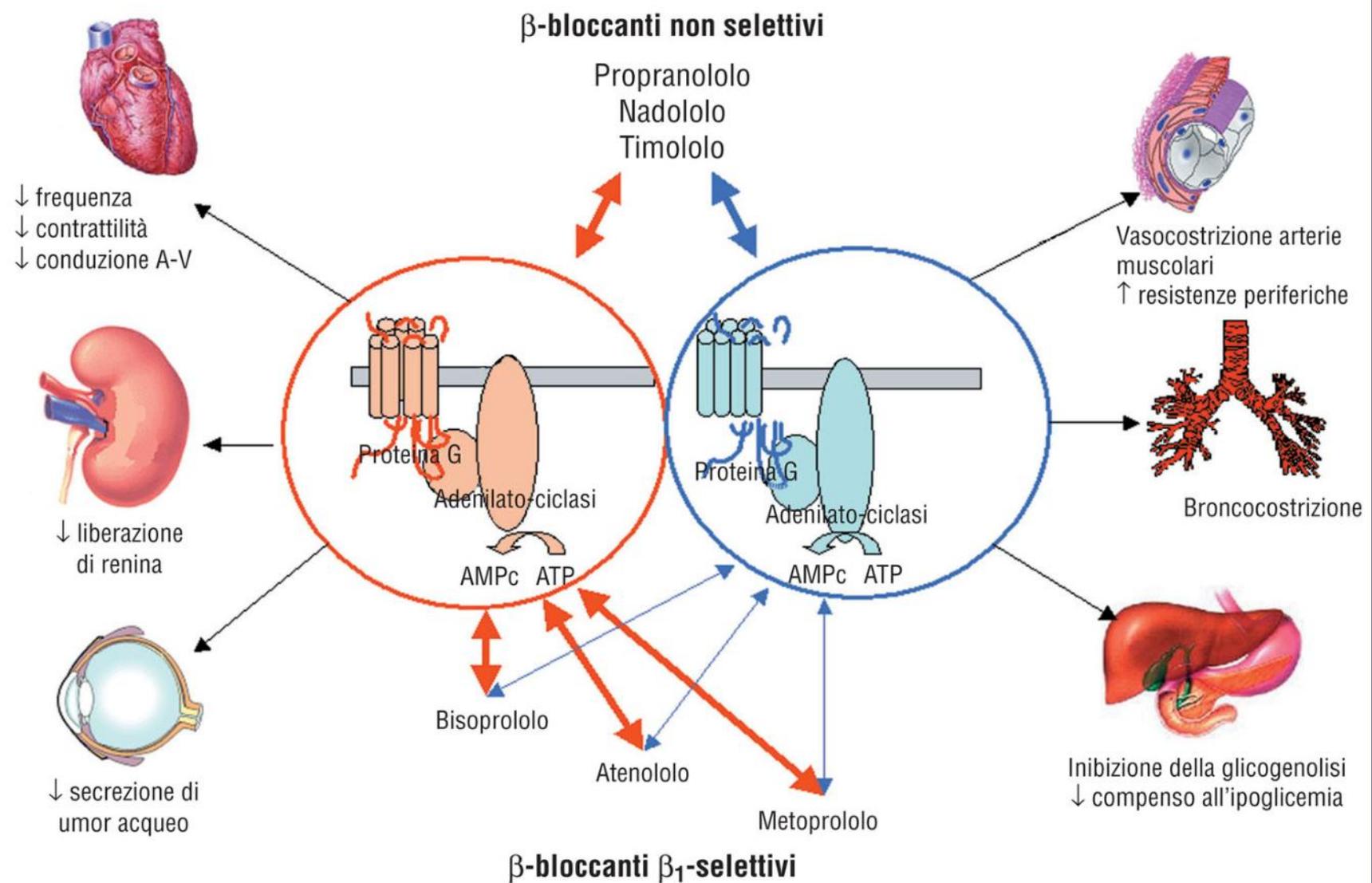
Diminuzione gluconeogenesi e glicogenolisi



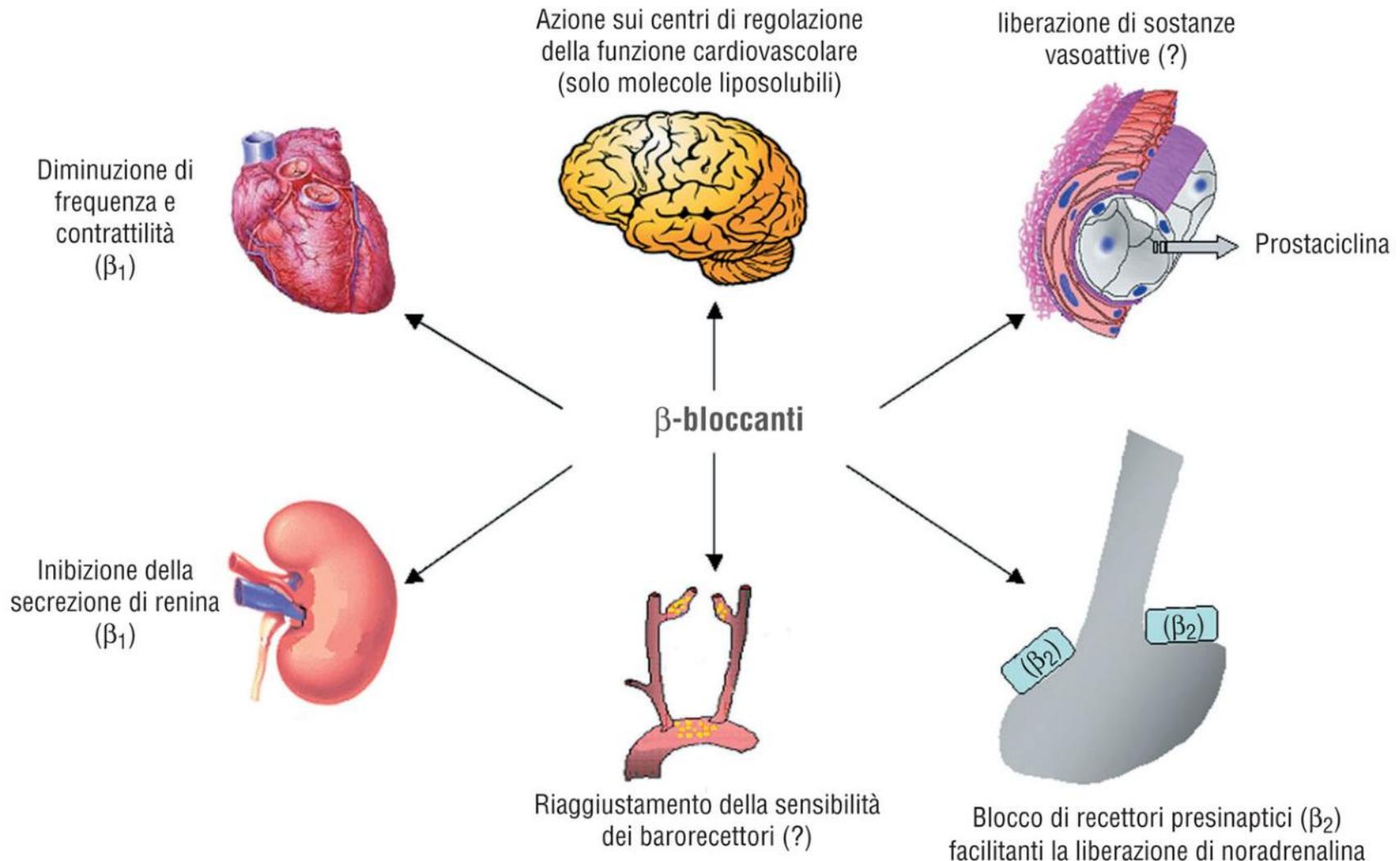
Diminuzione dei tremori indotti dalle catecolamine



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

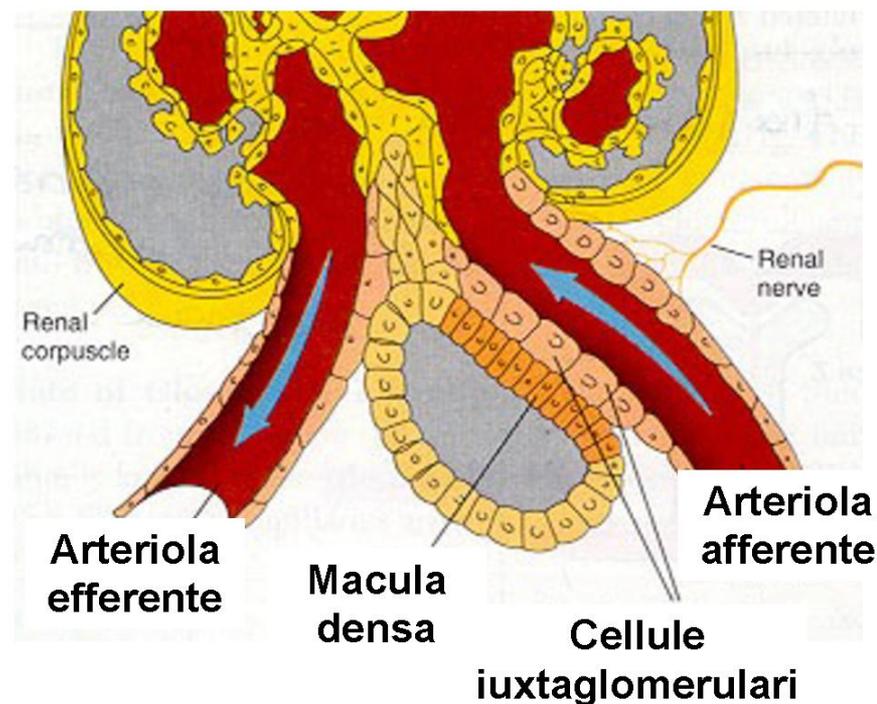


## Principali ipotesi sul meccanismo dell'azione antipertensiva dei beta-bloccanti.

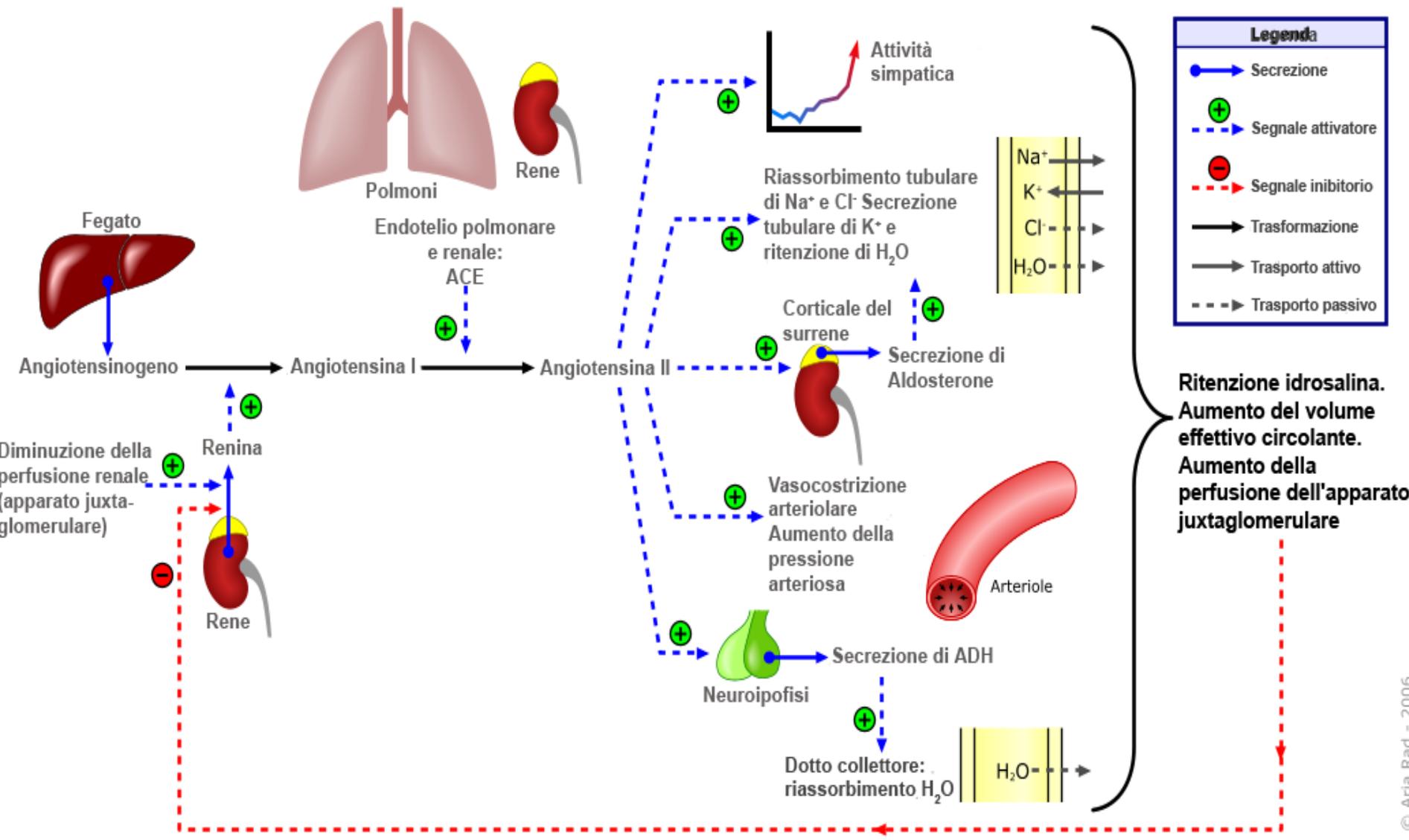


# Rilascio di renina

- L'attivazione dei recettori beta 1 adrenergici determina rilascio di renina da parte dell'apparato iuxtaglomerulare
- La renina è un enzima proteolitico che idrolizza l'angiotensinogeno in angiotensina I



# Sistema renina-angiotensina-aldosterone



# ***Antagonisti dei $\beta$ -adrenocettori (“ $\beta$ -bloccanti”)***

## **Classificazione:**

1. non-selettivi per il sottotipo recettoriale beta (1a generazione)
2.  $\beta_1$  selettivi (2a generazione)
3. non-selettivi con azioni aggiuntive (3a generazione)
4.  $\beta_1$  selettivi con azioni aggiuntive (3a generazione)

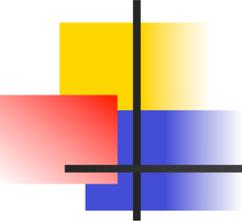
## **Impiego clinico:**

trattamento dell'ipertensione

angina pectoris

aritmie cardiache

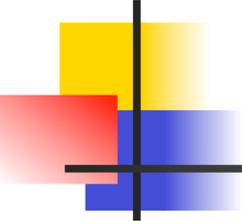
Panico dell'oratore



# $\beta$ -BLOCCANTI: classificazione

- In base alla selettività recettoriale:

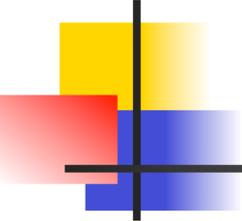
ANTAGONISTI COMPLETI			
$\beta$ -BLOCCANTI NON SELETTIVI	FARMACO	RAPPORTO DI SELETTIVITA' B1- B2	DOSE ORALE MEDIA (mg/die)
	PROPRANOLOLO	/	80-320
	TIMOLOLO	/	10-40
	NADOLOLO	/	80-240
$\beta$ -BLOCCANTI SELETTIVI	<u>BISOPROLOLO</u>	75/1	5-10
	BETAXOLOLO	35/1	10-20
	ATENOLOLO	35/1	50-100
	METOPROLOLO	20/1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

**Tabella 10-1. Proprietà di diversi farmaci bloccanti del recettore beta.**

Farmaco	Selettività	Attività agonista parziale	Attività anestetica locale	Liposolubilità	Emivita di eliminazione
Acebutololo	$\beta_1$	Sì	Sì	Bassa	3-4 ore
Atenololo	$\beta_1$	No	No	Bassa	6-9 ore
Carvedilolo <sup>a</sup>	Nessuna	No	No	Moderata	7-10 ore
Esmololo	$\beta_1$	No	No	Bassa	10 min
Labetalolo <sup>a</sup>	Nessuna	Sì <sup>b</sup>	Sì	Bassa	5 ore
Metoprololo	$\beta_1$	No	Sì	Moderata	3-4 ore
Nadololo	Nessuna	No	No	Bassa	14-24 ore
Pindololo	Nessuna	Sì	Sì	Moderata	3-4 ore
Propranololo	Nessuna	No	Sì	Alta	3.5-6 ore
Timololo	Nessuna	No	No	Moderata	4-5 ore

<sup>a</sup> Causa anche blocco dei recettori  $\alpha$ .

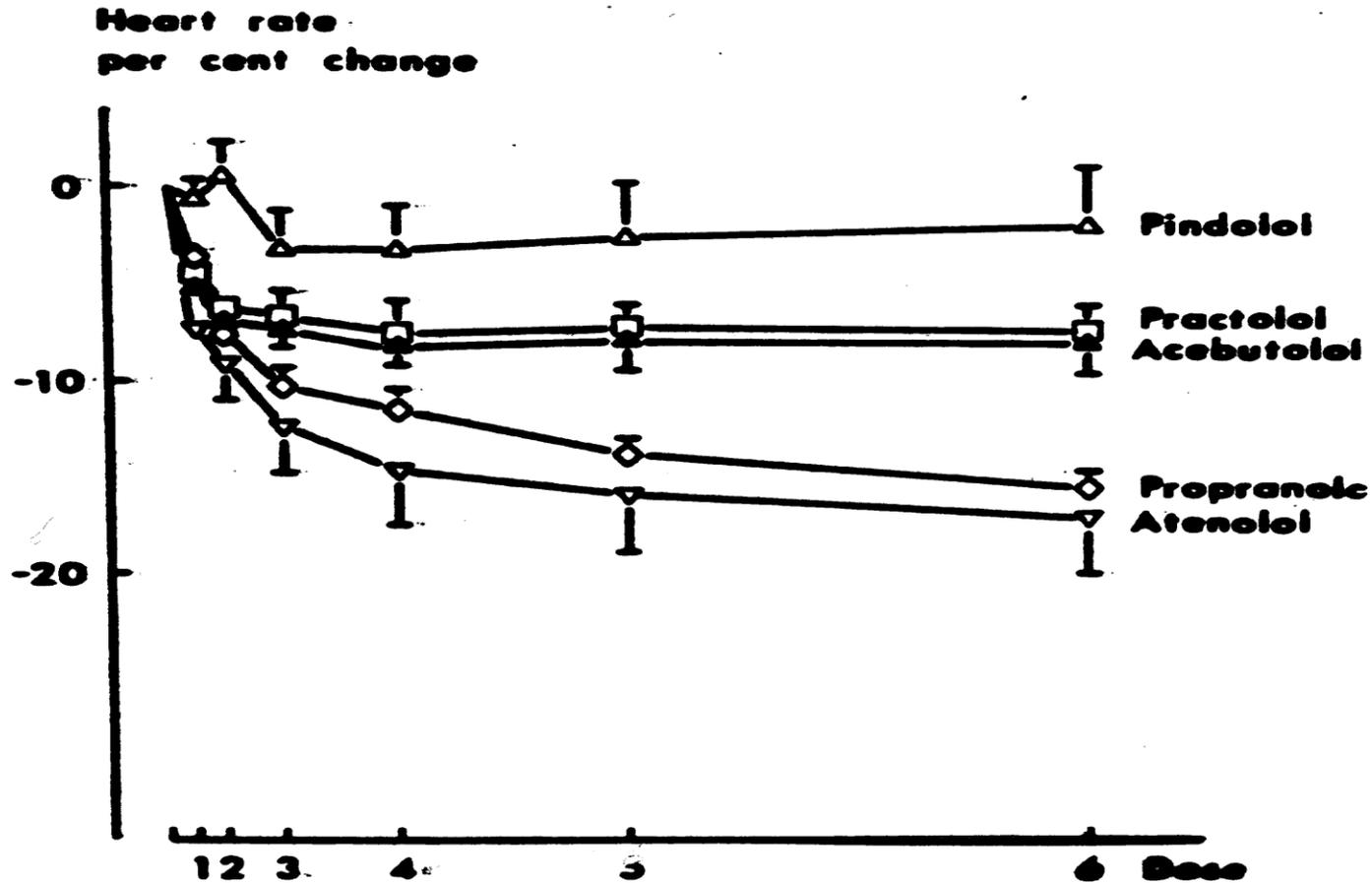
<sup>b</sup> Attività agonista parziale sui recettori  $\beta_2$ .

Modificata e riprodotta, previa autorizzazione, da Katzung BG, editor: *Basic & Clinical Pharmacology*, 11th ed. McGraw-Hill, 2009: p. 157.

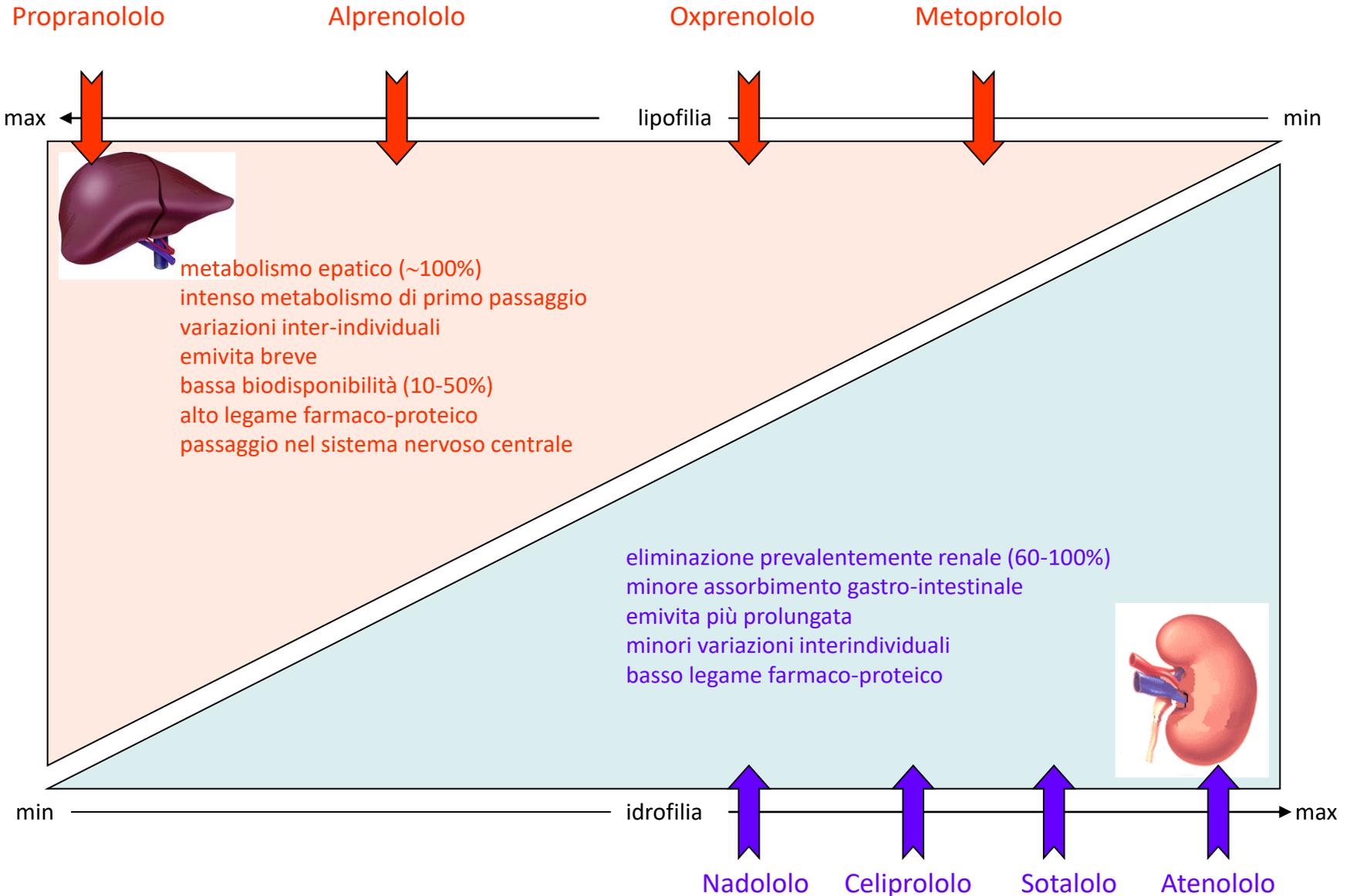
## CLASSIFICAZIONE FARMACODINAMICA DEI $\beta$ BLOCCANTI

- BETA BLOCCANTI PRIVI DI SELETTIVITA' RECETTORIALE
- BETA BLOCCANTI SELETTIVI PER I RECETTORI  $\beta_1$  (CARDIOSELETTIVI)
- BETA BLOCCANTI DOTATI DI ATTIVITA' SIMPATICOMIMETICA INTRINSECA (I.S.A.)
  - BETA BLOCCANTI con attività VASODILATANTE PERIFERICA

LA FREQUENZA CARDIACA A RIPOSO E' INFLUENZATA IN MANIERA MENO SIGNIFICATIVA DA UN BETA BLOCCANTE DOTATO DI I.S.A.



# CLASSIFICAZIONE FARMACOCINETICA DEI BETA BLOCCANTI

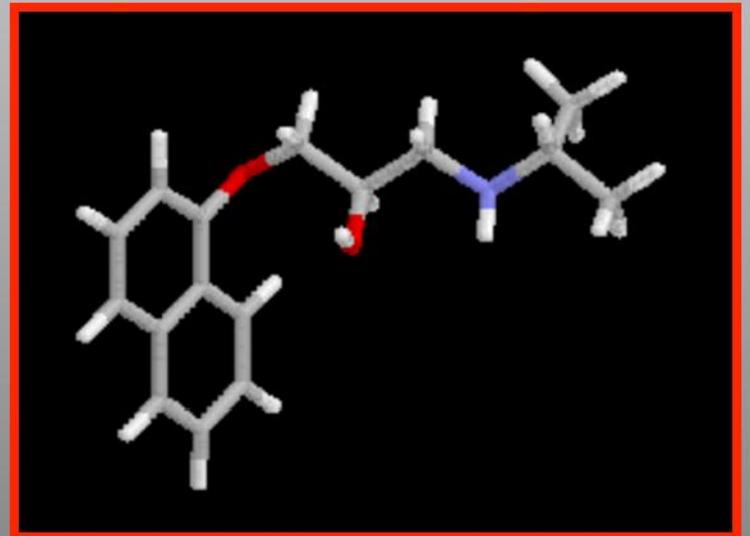


# $\beta$ -BLOCCANTI

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



- *Propanololo (1965)*



## ***Antagonisti dei $\beta$ -adrenocettori (“ $\beta$ -bloccanti”)***

**$\beta$ -bloccanti non-selettivi di 1a generazione:**

**Propranololo – nadololo - timololo - pindololo**

effetti cardiovascolari:

- effetto inotropo, cronotropo, batmotropo e dromotropo

negativo:  aritmie, panico dell'oratore

- riduzione del consumo di ossigeno:  angina pectoris

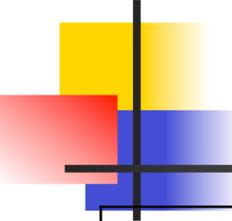
- riduzione del rilascio di renina dalle cellule iuxtaglomerulari  ipertensione

Effetti indesiderati

Effetti polmonari:  
Broncospasmo

Effetti metabolici:  
ridotta glicogenolisi e gluconeogenesi

Effetti centrali:  
sedazione



# $\beta$ -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

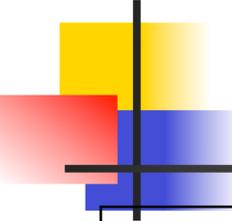
Escrezione: urinaria

### USI TERAPEUTICI

Ipertensione 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)

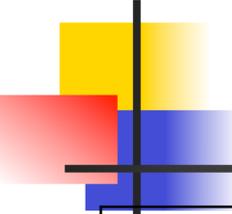
Emivita plasmatica: 3-5 h

Escrezione: urinaria

### USI TERAPEUTICI

Ipertensione 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%

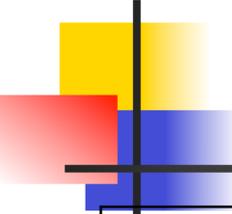
Distribuzione: ubiquitaria (attraversa efficacemente la BEE)

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

## ***Antagonisti dei $\beta$ -adrenocettori (“ $\beta$ -bloccanti”)***

Composti  $\beta_1$ -selettivi di 2a generazione:

**metoprololo - atenololo - esmololo**

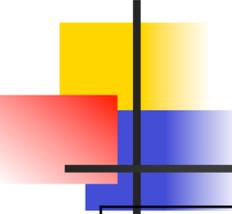
molto meno attivi nei confronti dei recettori  $\beta_2$

## ***Antagonisti dei $\beta$ -adrenocettori (“ $\beta$ -bloccanti”)***

**$\beta$ -bloccanti non-selettivi con azioni aggiuntive (3a generazione):**

**Carvedilolo** 1. Antagonismo verso recettori alfa1  
2. Blocco ingresso del Calcio  
3. Attività anti-ossidante

**Labetalolo** 1. Antagonismo verso recettori alfa1



# $\beta_1$ -ANTAGONISTI SELETTIVI

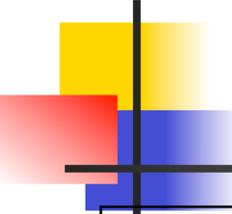
## **METOPROLOLO**

### **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%

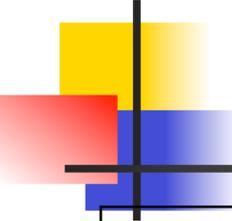
Distribuzione: attraversa in misura molto ridotta la BEE

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

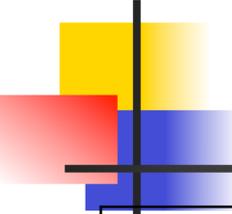
Emivita plasmatica: 8 min.

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

## ***Antagonisti dei $\beta$ -adrenocettori (“ $\beta$ -bloccanti”)***

Composti  $\beta_1$ -selettivi con azioni aggiuntive (3a generazione):

**Celiprololo** 1. Produzione di NO  
2. Agonismo verso recettori  $\beta_2$

**Betaxololo** 1. Blocco dell' ingresso di Calcio

**Nebivololo** 1. Produzione di NO

Tabella 10-2. Proprietà di diversi farmaci beta-bloccanti

	Selettività	Attività agonista parziale	Attività anestetica locale	Liposolubilità	Emivita di eliminazione	Biodisponibilità
Acebutololo	$\beta_1$	sì	sì	bassa	3-4 ore	50
Atenololo	$\beta_1$	no	no	bassa	6-9 ore	40
Betaxololo	$\beta_1$	no	debole	bassa	14-22 ore	90
Bisoprololo	$\beta_1$	no	no	bassa	9-12 ore	80
Carteololo	nessuna	sì	no	bassa	6 ore	85
Carvedilolo <sup>1</sup>	nessuna	no	no	moderata	7-10 ore	25-35
Celiprololo	$\beta_1$	sì	no	bassa	4-5 ore	70
Esmololo	$\beta_1$	no	no	bassa	10 minuti	-
Labetalolo <sup>1</sup>	nessuna	sì	sì	bassa	5 ore	30
Metoprololo	$\beta_1$	no	sì	moderata	3-4 ore	50
Nadololo	nessuna	no	no	bassa	14-24 ore	33
Nebivololo	$\beta_1$	? <sup>2</sup>	no	bassa	11-30 ore	nd <sup>3</sup>
Penbutololo	nessuna	sì	no	alta	5 ore	> 90
Pindololo	nessuna	sì	sì	moderata	3-4 ore	90
Propranololo	nessuna	no	sì	alta	3,5-6 ore	30 <sup>4</sup>
Sotalolo	nessuna	no	no	bassa	12 ore	90
Timololo	nessuna	no	no	moderata	4-5 ore	50

<sup>1</sup> Il carvedilolo ed il labetalolo provocano anche un blocco del recettore adrenergico  $\alpha_1$ .

<sup>2</sup> Non determinata.

<sup>3</sup> Non disponibile.

<sup>4</sup> La biodisponibilità è dose-dipendente.

## LE INDICAZIONI DEI $\beta$ BLOCCANTI

### INDICAZIONI CARDIOVASCOLARI

- ✓ Angina pectoris
- ✓ Prevenzione secondaria dell'infarto
- ✓ Insufficienza cardiaca
- ✓ Ipertensione
- ✓ Aritmie cardiache
- ✓ Cardiomiopatia ipertrofica

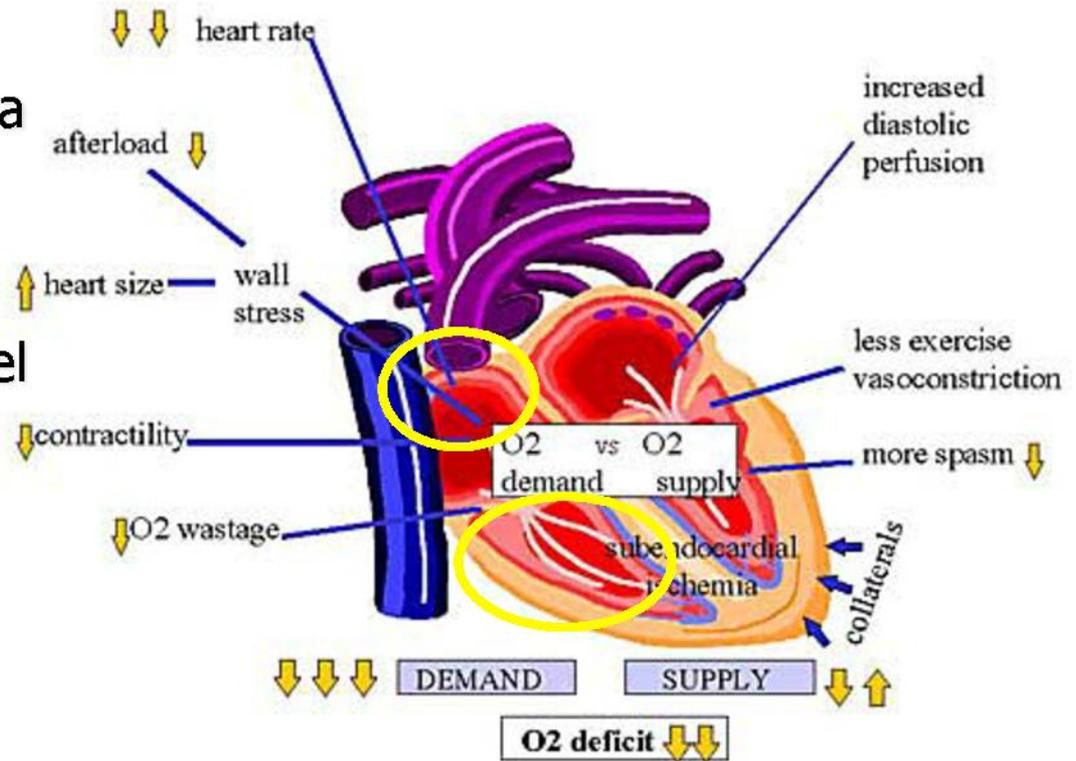
### INDICAZIONI EXTRACARDIACHE

- ✓ Tireotossicosi
- ✓ Manifestazioni somatiche dell'ansia
- ✓ Glaucoma
- ✓ Profilassi dell'emicrania

# $\beta$ -ANTAGONISTI: effetti clinici

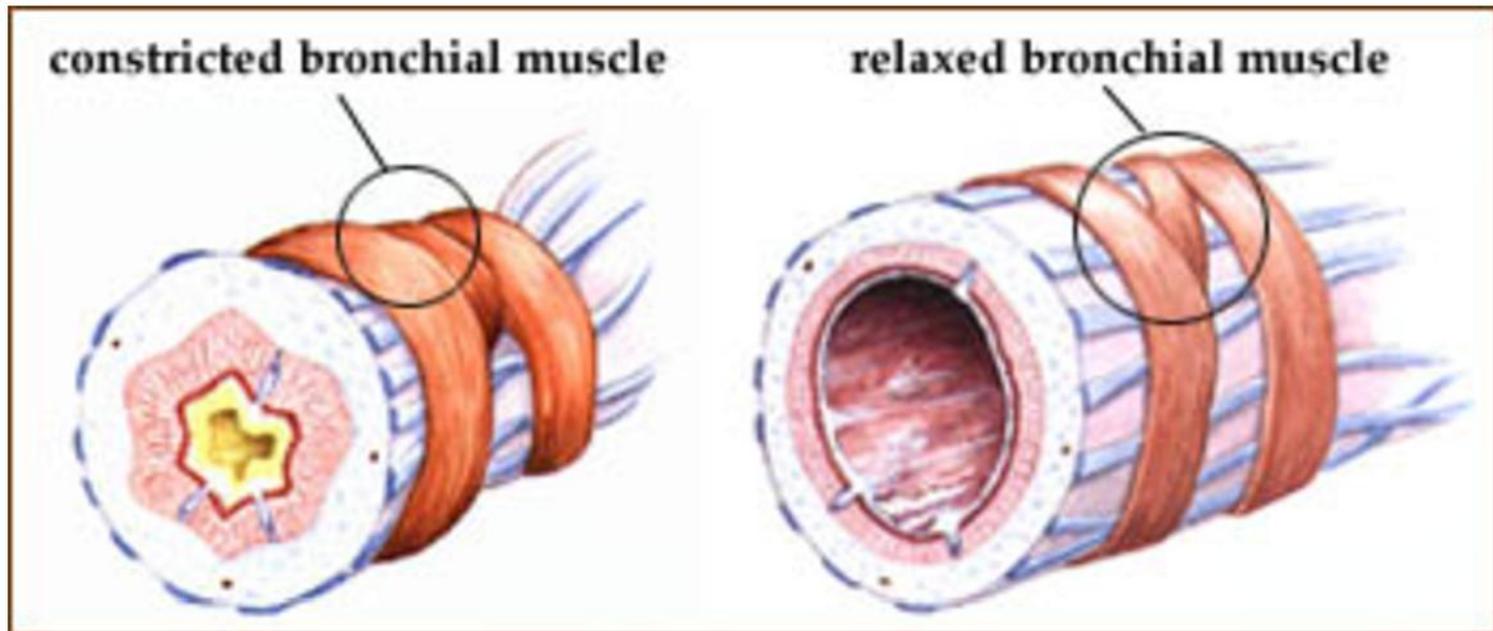
## Effetti cardiovascolari:

- 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



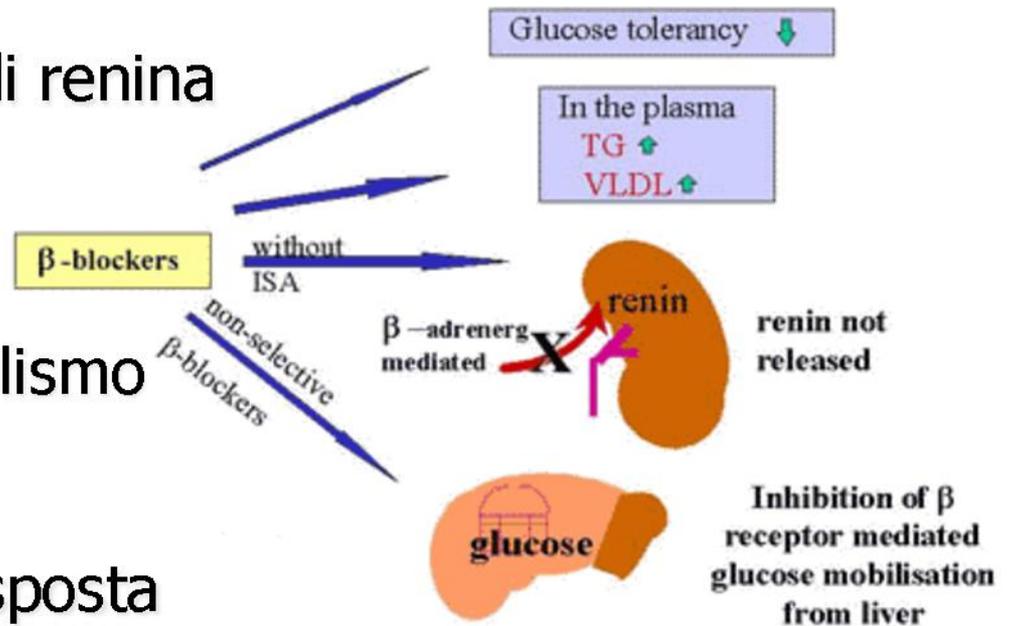
# $\beta$ -ANTAGONISTI: effetti clinici

## ■ Effetti renali:

- Inibizione liberazione di renina

## ● Effetti metabolici:

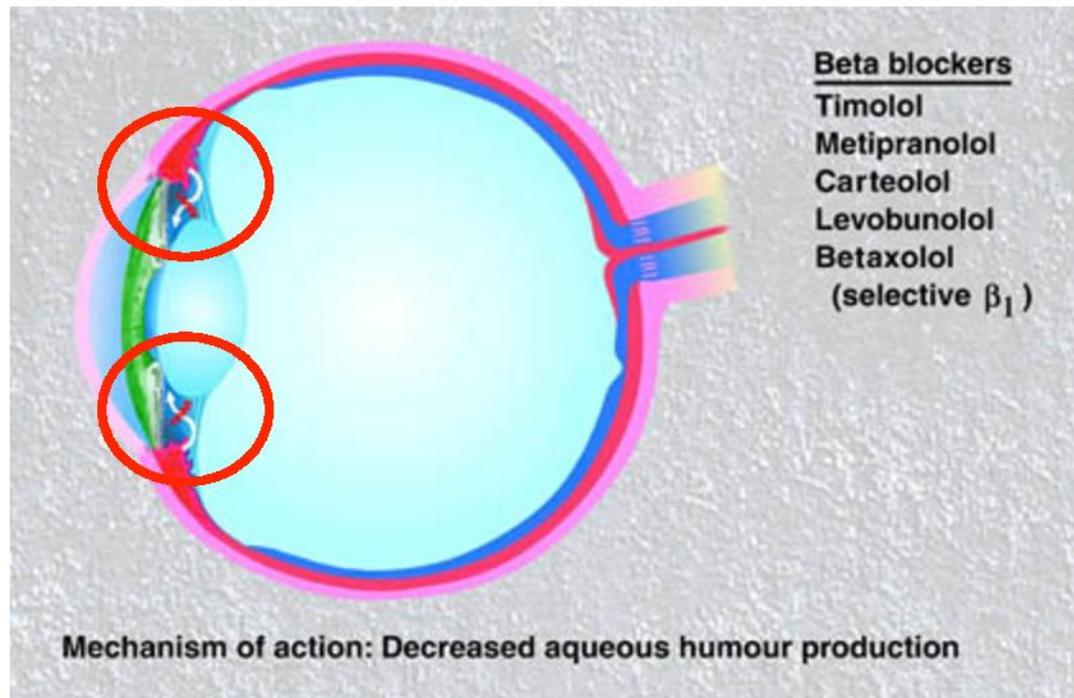
- Interferenza col metabolismo delle lipoproteine
  - Interferenza con la risposta metabolica all' ipoglicemia
  - Attenuazione dei sintomi da ipertiroidismo

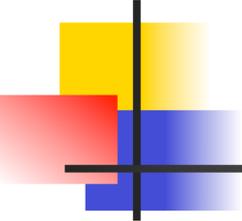


# $\beta$ -ANTAGONISTI: effetti clinici

## ❑ Effetti oculari:

Diminuzione della produzione di umor acqueo





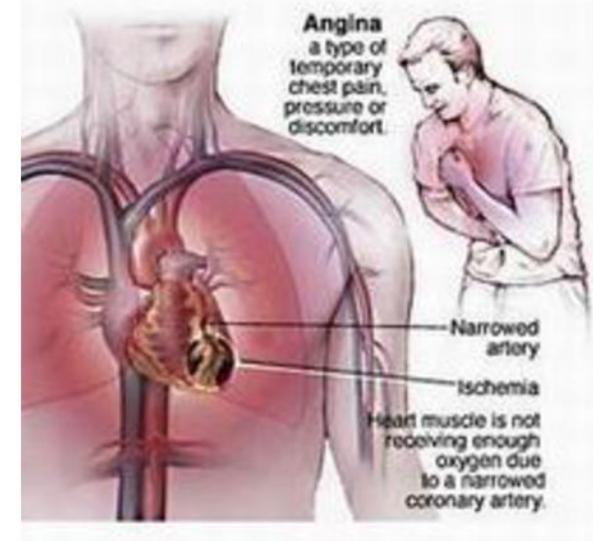
## $\beta$ -ANTAGONISTI: EFFETTI CLINICI

---

- 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 erettili

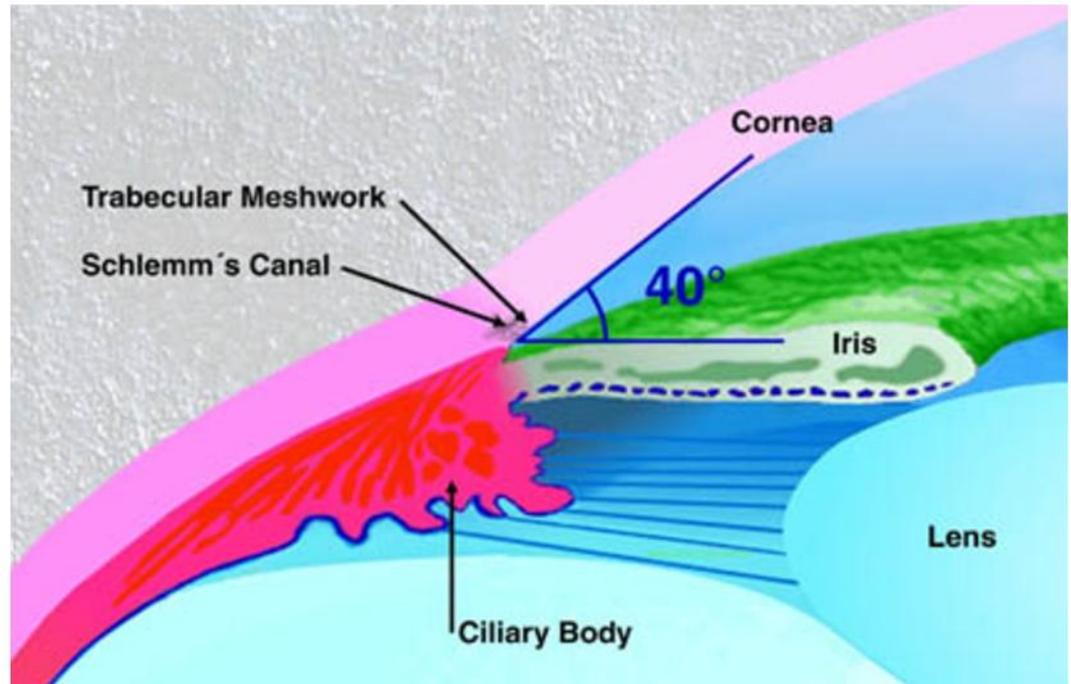
# INDICAZIONI FARMACO-TERAPEUTICHE

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



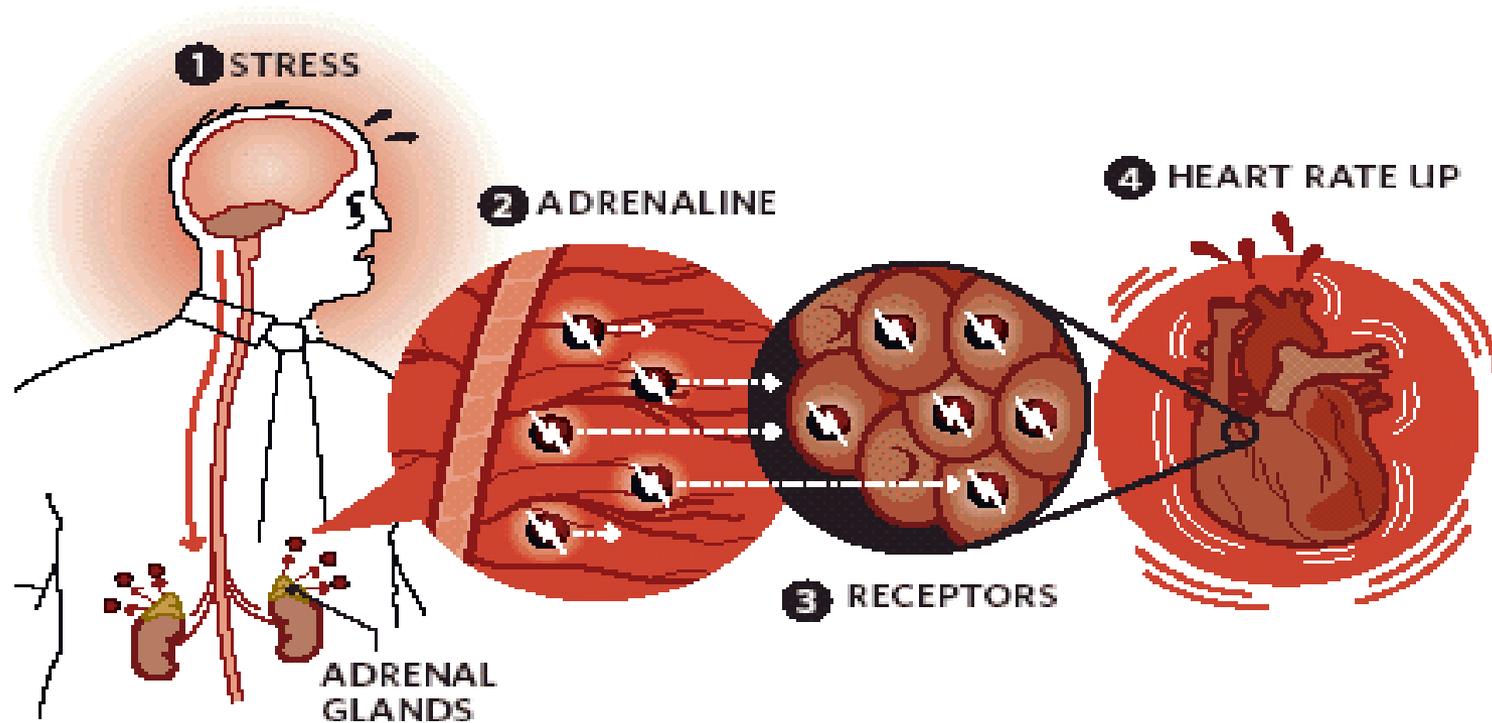
# INDICAZIONI FARMACO-TERAPEUTICHE

## ■ Glaucoma ad angolo aperto



- Ipertiroidismo
- Ansia
- Profilassi dell'emicrania

## I BETA BLOCCANTI RIDUCONO LE MANIFESTAZIONI SOMATICHE DELL'ANSIA

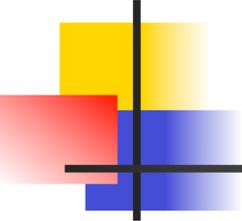


**1** During stressful situation, brain tells adrenal glands to produce adrenaline.

**2** Adrenaline flows through blood vessels to heart.

**3** Adrenaline enters heart's cells through receptors.

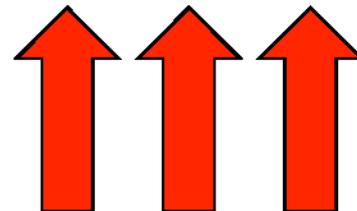
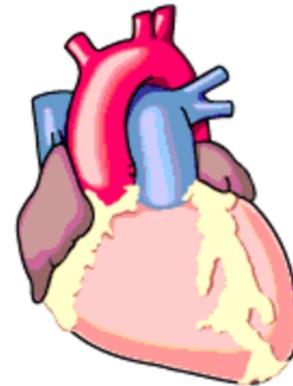
**4** Heart rate goes up, producing fight-or-flight reactions.

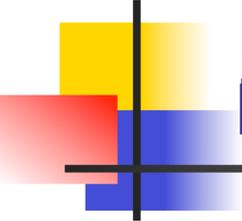


## EFFETTI COLLATERALI E TOSSICI

---

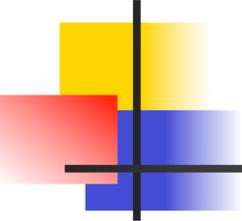
- Disturbi dell' eccito-  
conduzione cardiaca
- Precipitazione  
dell' insufficienza  
cardiaca
- Aumento delle resistenze  
vascolari periferiche





## $\beta$ -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



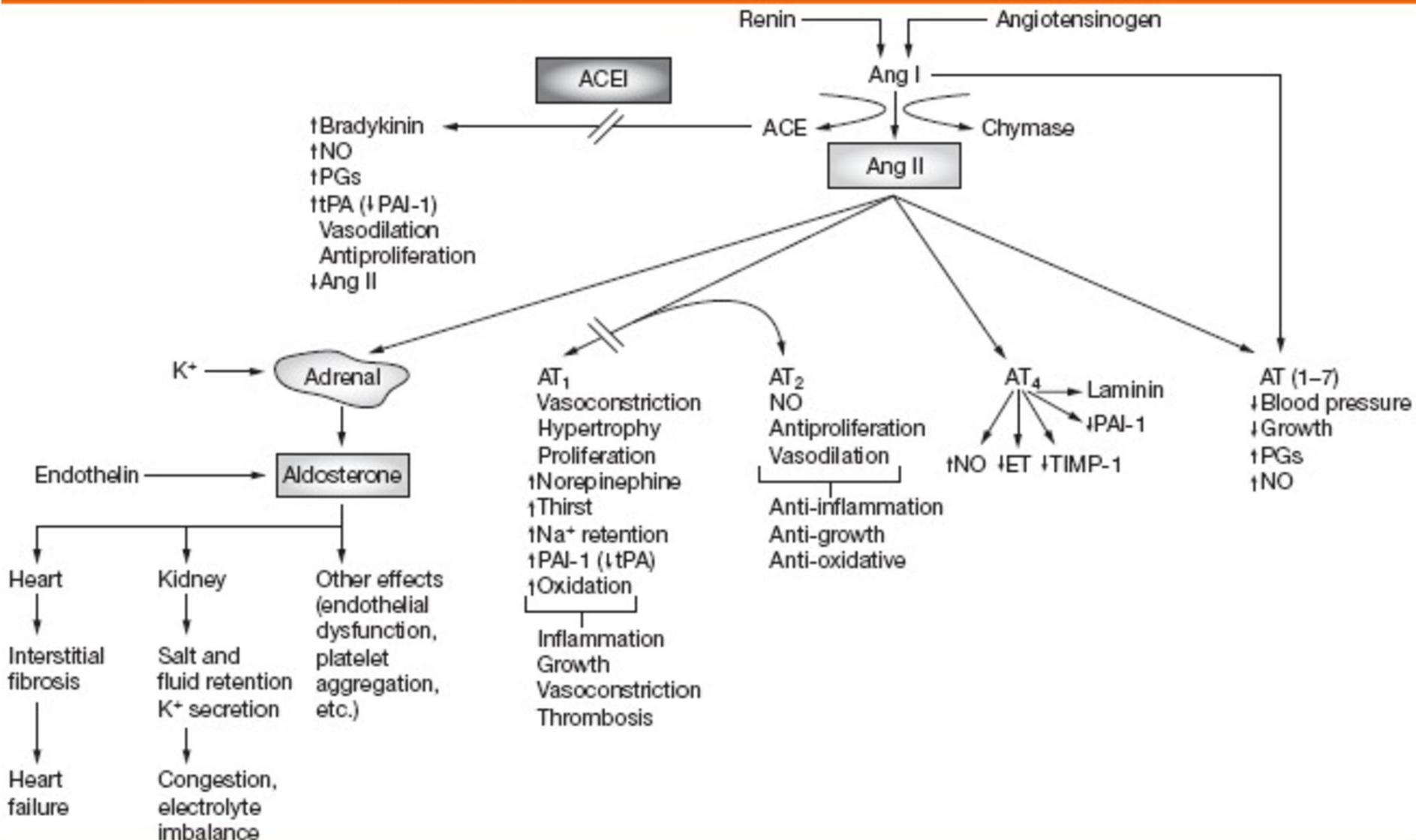
## EFFETTI COLLATERALI E TOSSICI

---

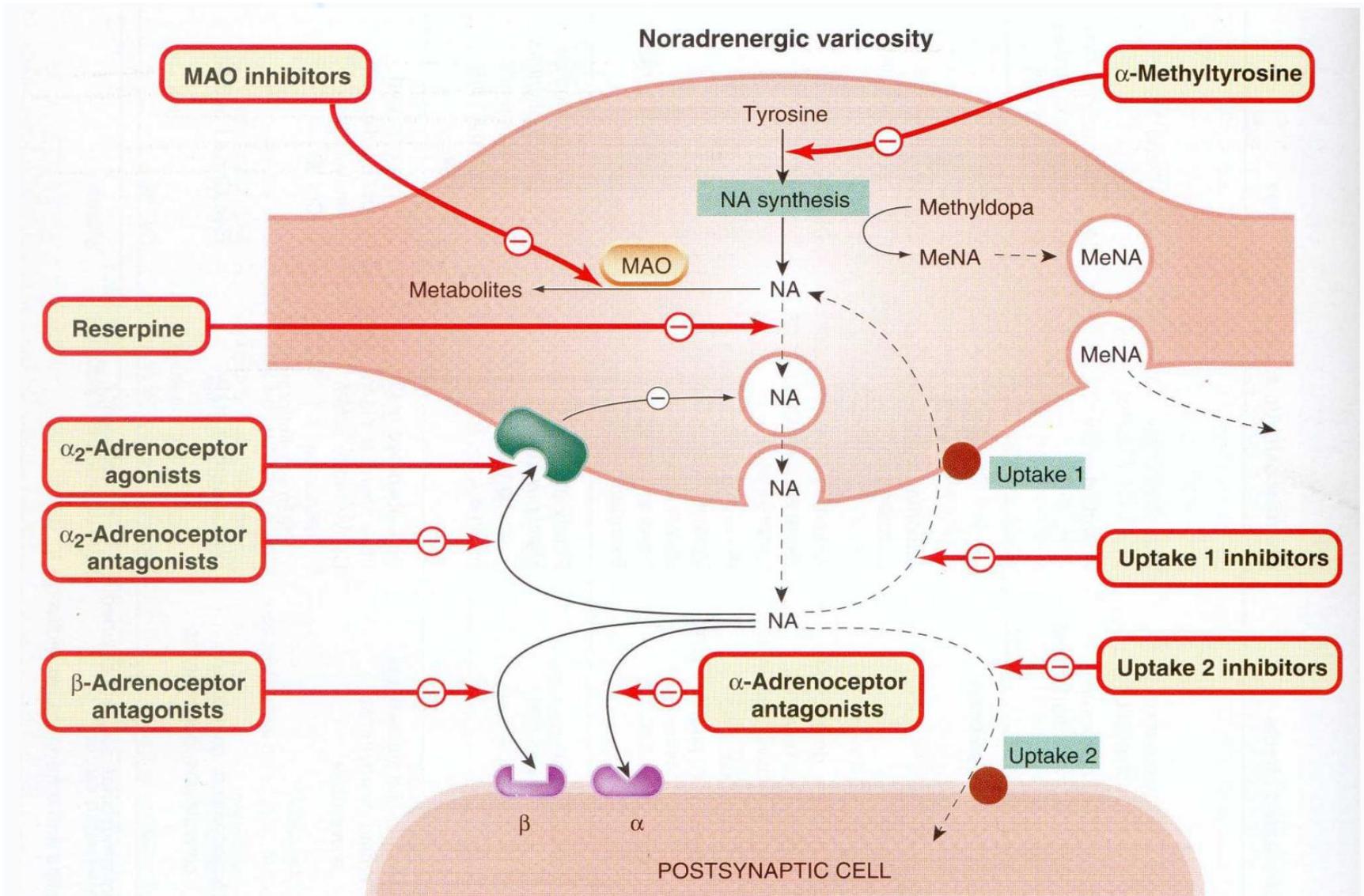
- Diminuzione della tolleranza allo sforzo

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





# FARMACI CHE INTERFERISCONO CON RISPOSTA ADRENERGICA



## ***Bloccanti del neurone adrenergico pre-sinaptico***

1. interferenza con l'immagazzinamento della NA nelle vescicole sinaptiche e conseguente deplezione di catecolamine es. **reserpina**
2. blocco del rilascio di NA es. **guanetidina**
3. stimolazione del feedback negativo per attivazione degli  $\alpha_2$ -adrenocettori presinaptici con ridotta attività del simpatico es. **clonidina**

Impieghi clinici:

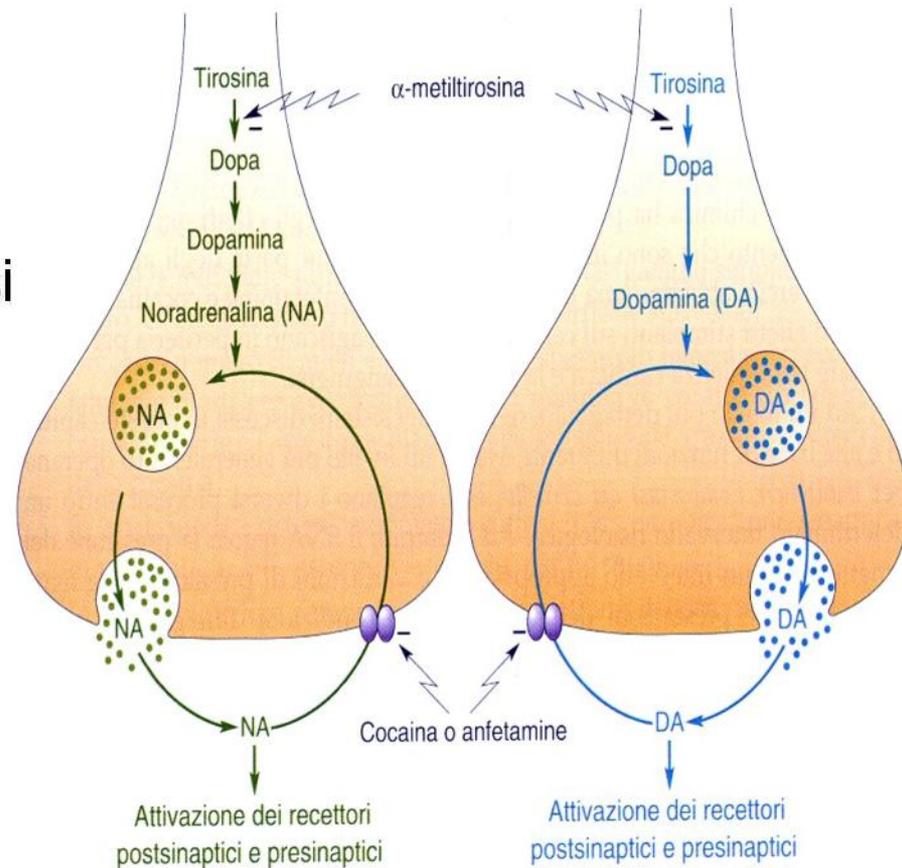
Iperensione

possono determinare ipotensione posturale

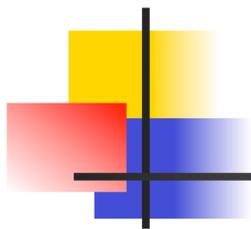
# Inibitori della sintesi delle catecolamine

## 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**

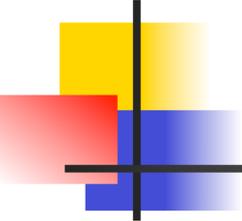


**$\alpha_2$  agonista a livello  
centrale**



**falso neurotrasmettitore periferico**

# ALFA-METILDOPA



---

## EFFETTI FARMACOLOGICI

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

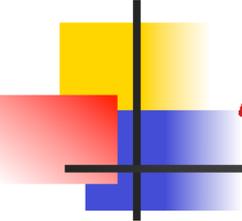
Riduzione resistenze vascolari

Volume minuto ridotto (nel pz. anziano)

Ipotensione ortostatica non frequente

Ritenzione idrico-salina (pseudo-tolerance)

Riduzione dell'ipertrofia ventricolare sinistra



# ALFA-METILDOPA

---

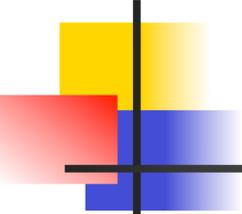
## FARMACOCINETICA

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

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

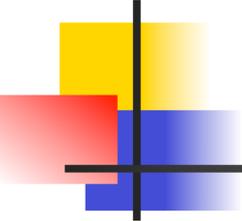
Epatite

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

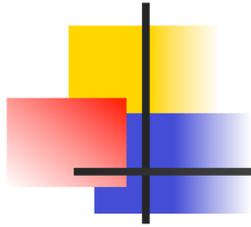
## EFFETTI FARMACOLOGICI

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

Bradicardia, blocco S.A., blocco A-V

Dermatite da contatto (*clonidina transdermica*)

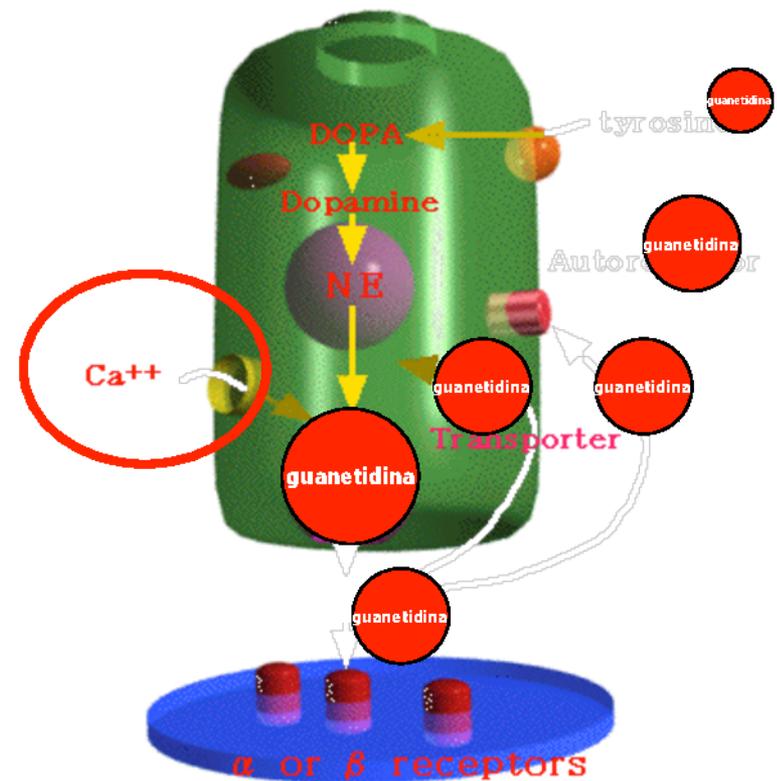
Effetto rebound a sospensione (*tachicardia, cefalea, ansia, tremori*)

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

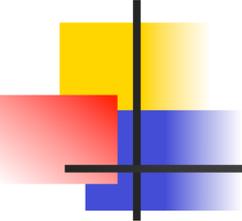
# Farmaci inducenti deplezione di catecolamine

## ■ **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*)

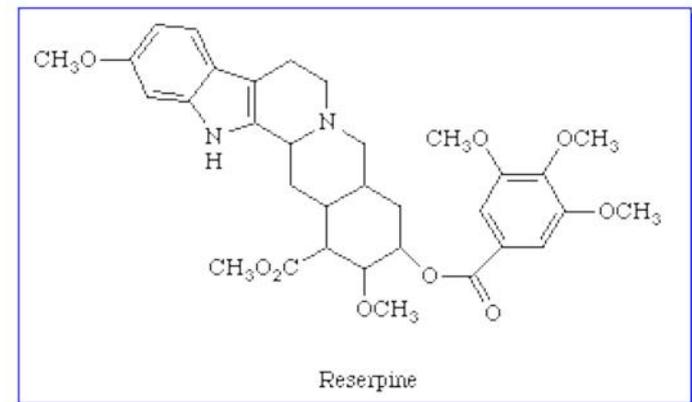
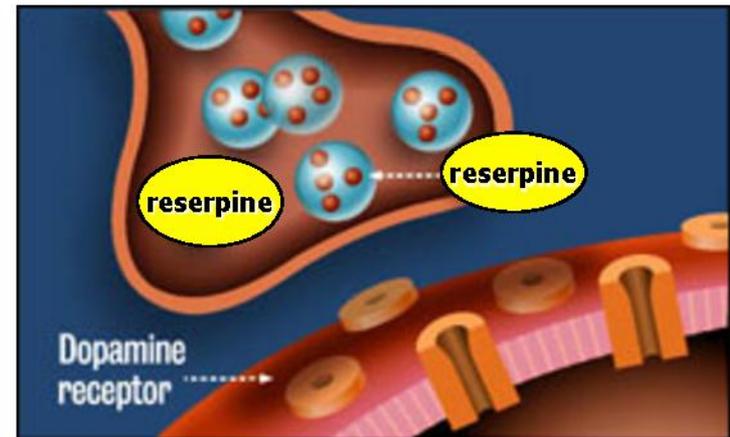
Sviluppo di soprasensibilità alla NA (*da "denervazione"*)

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

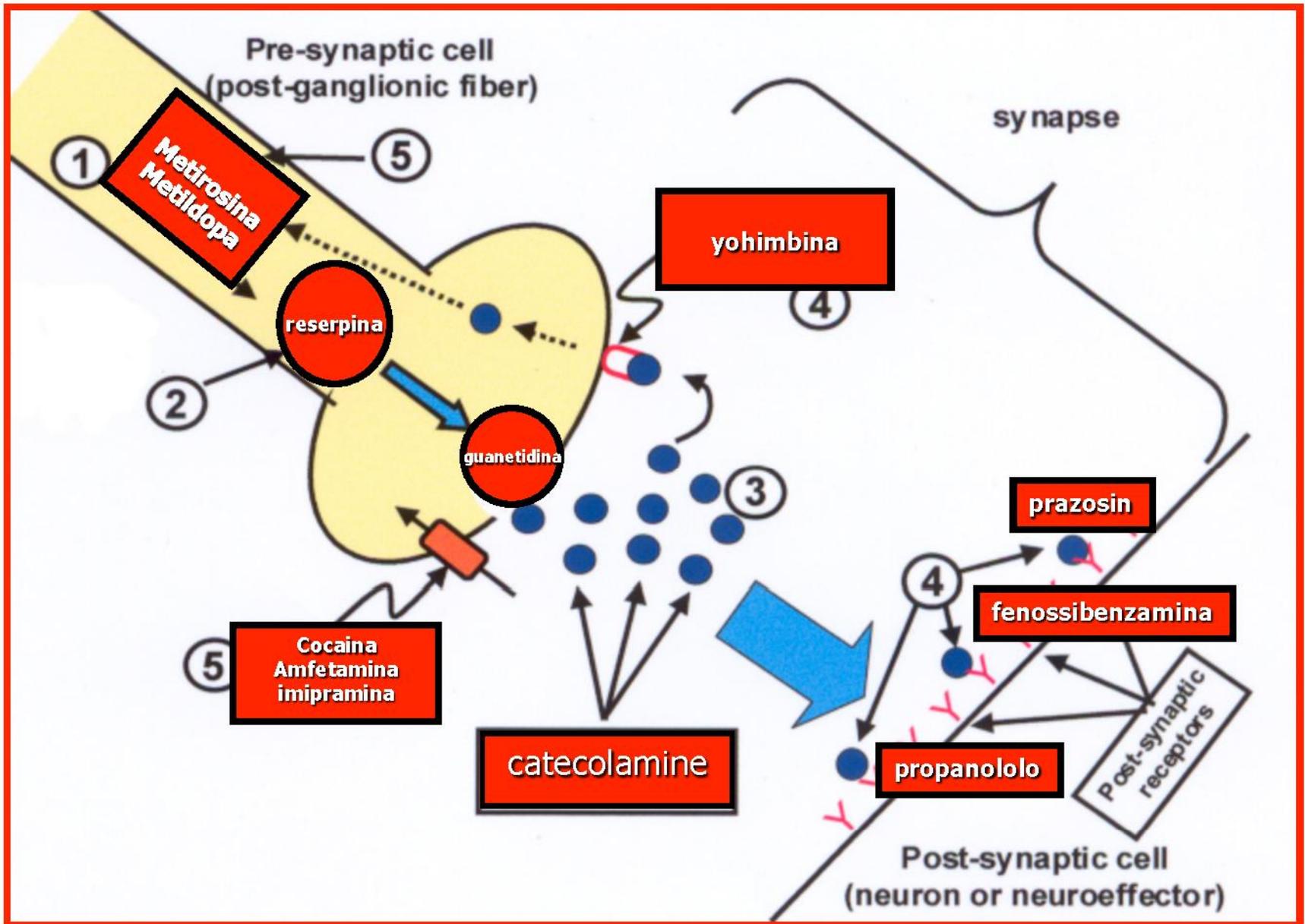
# Bloccanti del trasporto di catecolamine

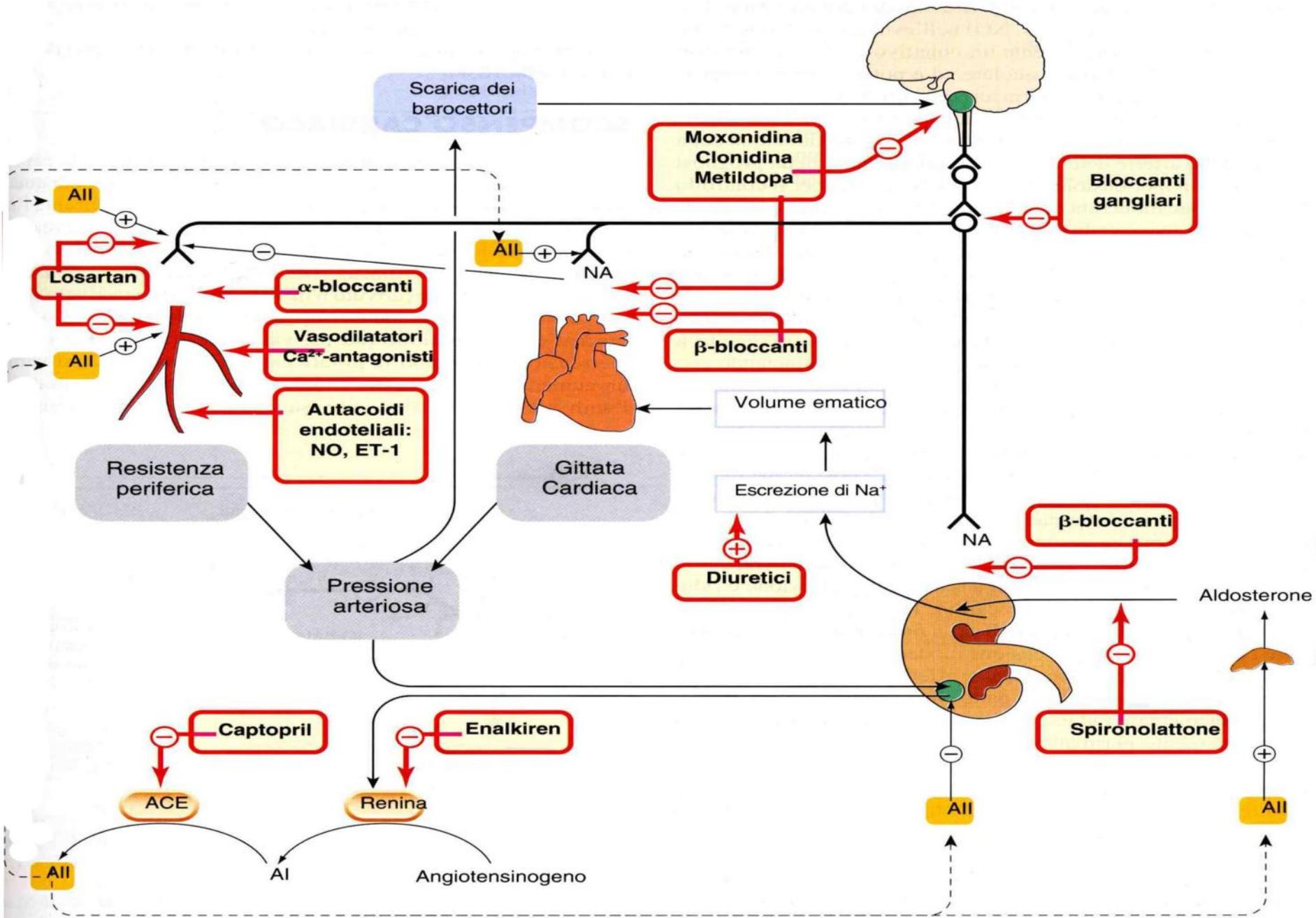
## ■ RESERPINA

- 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.)