

**ADRENOBLOCANTELE
SIMPATOLITICELE
DOPAMINOBLLOCANTELE**
Bacinschi Nicolae
catedra de farmacologie
și farmacologie clinică

Clasificarea adrenoblocantelor

- α -drenoblocantele

A. α 1, α 2- neselective

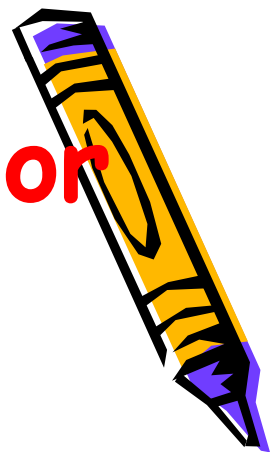
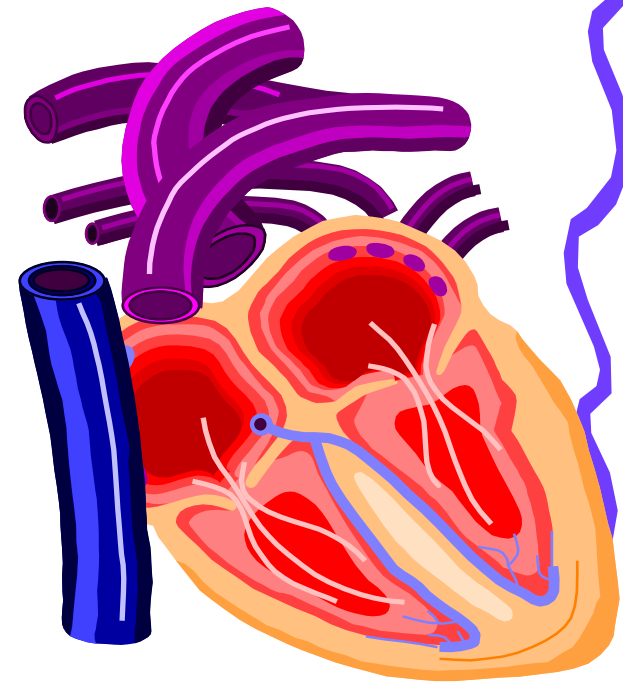
- fentolamină
- fenoxibenzamină
- nicergolină
- proroxan
- dihidroergotamină
- dihidroergotoxină
- tropodifen
- butiroxan etc

B. α 1 – selective

- prazosină
- terazosină
- doxazosină
- alfuzosină
- tamsulosină
- indoramină

C. α 2- selective

- iohimbină



V. Beta-adrenoliticele

β -AB- neselective

a) fără ASI

- propranolol
- nadolol
- sotalol
- timolol
- clorpropranolol

b) cu ASI

- oxprenolol
- bopindolol
- pindolol
- alprenolol

c) cu acțiune vasodilatatoare

- carvedilol
- carteolol

β -AB-selective

a) fără ASI

- betaxolol
- bisoprolol
- esmolol
- flestolol

b) cu ASI

- acebutolol
- practolol
- metoprolol
- atenolol
- talinolol

c) cu acțiune vasodilatatoare

- nebivolol
- celiprolol
- bevantolol

Clasificarea adrenoblocantelor

- **III. $\alpha\beta$ -adrenob-locantele**

- labetalol
- carvedilol
- proxodolol

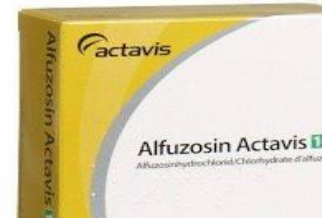
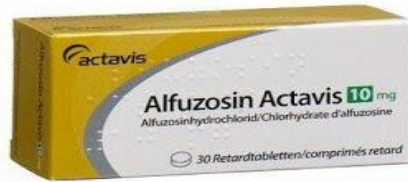
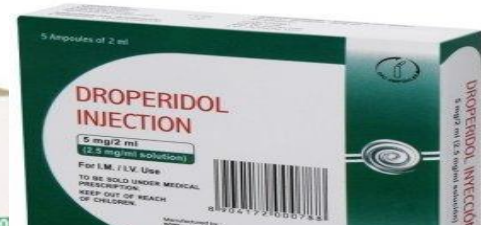
IV. Simpatoliticele

- Rezerpină (raunatină)
- guanetidină(octadină)
- Bretiliu (ornid)
- Metildopa (dopegit)

V. Dopaminoblocantele

- clorpromazină (aminazină)
- levomepromazină (tizercină)
- droperidol
- metoclopramidă (cerucal)
- domperidon

Alfa-adrenoblocantele



Clasificarea alfa-adrenoblocantelor

A. α_1, α_2 - neselective:

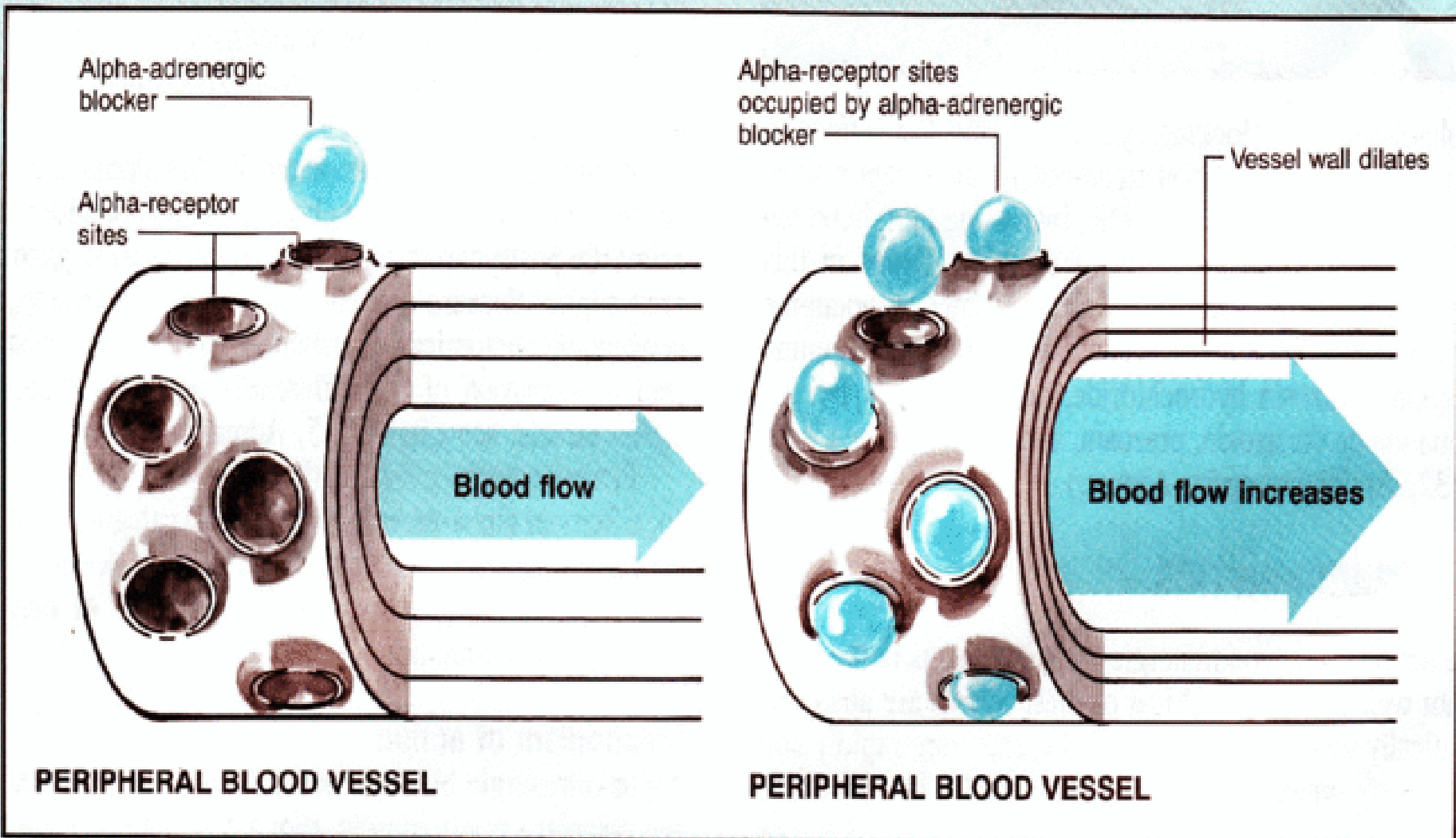
- **Necompetitive** - fenoxibenzamină
- **Competitive** – fentolamină, tolazolina, proroxan, tropodifen, butiroxan
- **Neuroleptice** – clorpromazina, droperidol, levomepromazina
- **Alcaloizii din ergot** –dihidroergotamină, dihidroergotoxină
- **Vasodilatatoare cerebrale** - nicergolină

B. alfa-1selective:

- prazosina., terazosina, doxazosina, alfusosina, tamsulosina;

C. Alfa-2-selective: iohimbina

Blocante alfa adrenergice



Alfa-adrenoblocantele

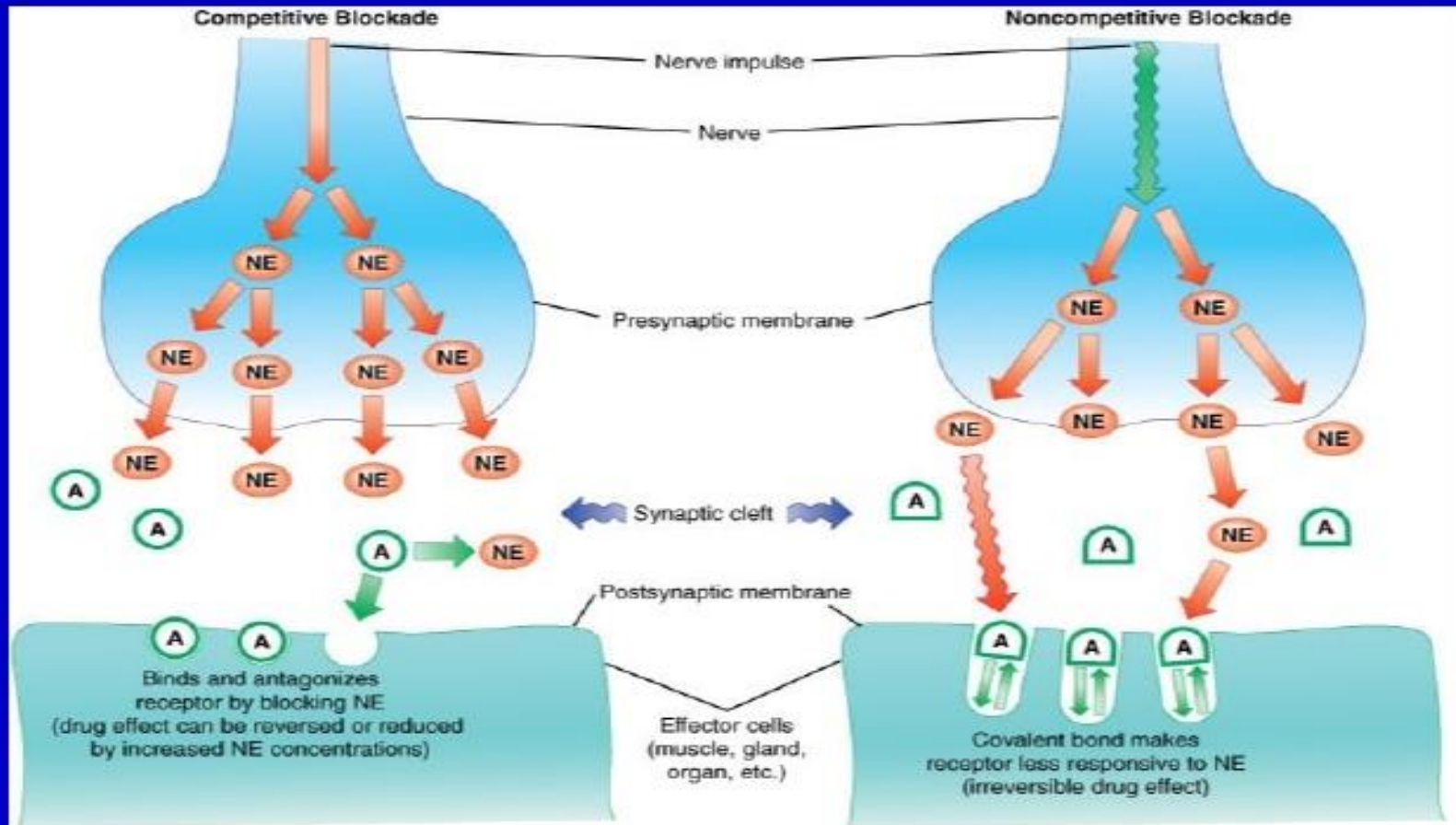


Fig. 18-1. Mechanisms for α -adrenergic competitive and noncompetitive blockade by α -blockers. A, α -blocker; NE, norepinephrine.

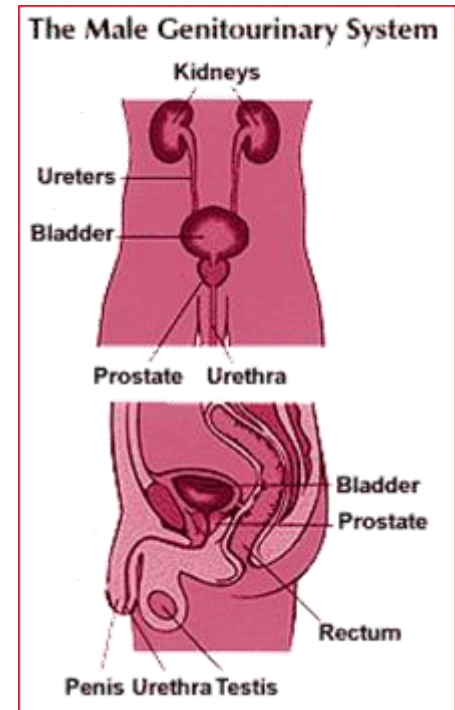
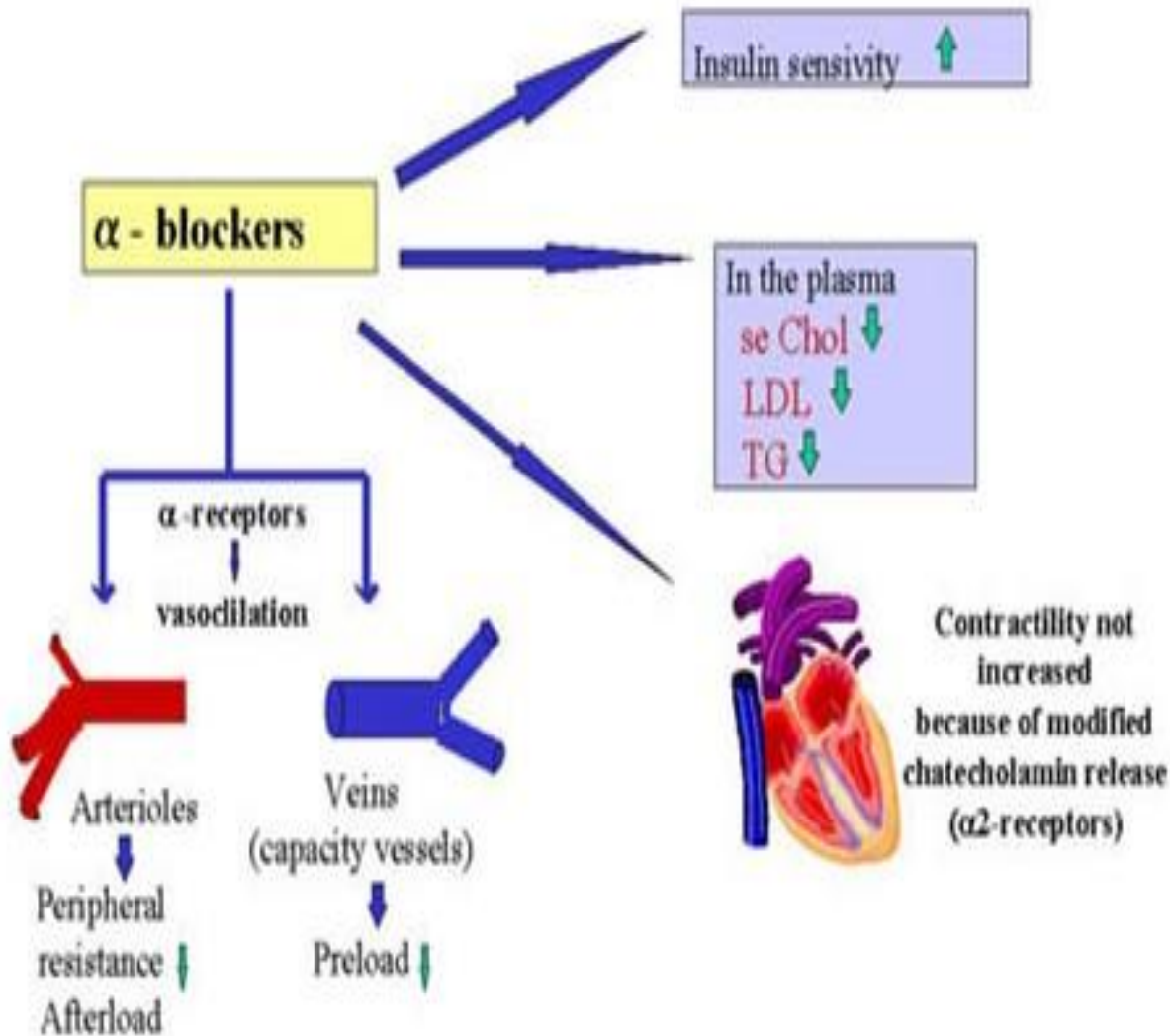
Mosby items and derived items © 2007, 2005, 2002 by Mosby, Inc., an affiliate of Elsevier Inc.

FARMACODINAMIA

$\alpha 1$, $\alpha 2$ -ADRNOBLOCANTELOR

- dilatarea vaselor, \rightarrow \downarrow rezistenței periferice și \downarrow TA;
- ameliorarea microcirculației;
- tahicardie reflectorie \rightarrow \downarrow TA și \uparrow eliberării catecolaminelor din membrana presinaptică datorită blocării $\alpha 2$ -receptorilor presinaptici;
- $\alpha 1$ -AB selective mai puțin provocă tahicardie reflectorie \rightarrow \downarrow TA;
- acțiune indirectă asupra inimii prin \downarrow rezistenței periferice, \downarrow presarcinii și presiunii în circuitul mic, \downarrow postsarcinii \rightarrow \downarrow lucrului cordului și necesității în oxigen;
- acțiunea bronholitică (datorită dilatării sfinctelor prealveolare, precum și majorării sensibilității $\beta 2$ -receptorilor);
- relaxarea sfincterelor tubului digestiv și al vezicii urinare;
- micșorarea concentrației lipoproteinelor aterogene la utilizarea îndelungată.

Efectele alfa-adrenoblocantelor



INDICAȚIILE ALFA-AB

- **tratamentul hipertensiunii arteriale (preponderent α 1-adrenoblocantele);**
- **combaterea puseelor (crizelor) hipertensive;**
- **tratamentul șocului traumatic, cardiogen, combustiv (numai după normalizarea presiunii arteriale);**
- **diagnosticul, tratamentul și pregătirea preoperatorie a bolnavilor cu feocromocitom;**
- **insuficiența cardiacă congestivă acută și cronică (preponderent α 1-adrenoblocantele);**
- **edem pulmonar cu hipertensiune în circuitul mic;**
- **tratamentul ulcerelor trofice ale gambei;**
- **profilaxia și tratamentul tromboflebitelor;**
- **tratamentul endarteritelor, maladiei Raynaud;**
- **tratamentul complex a atoniei intestinale postoperatorie;**
- **oprirea metroragiilor în perioada postnatală;**
- **tratamentul complex al astmului bronșic;**

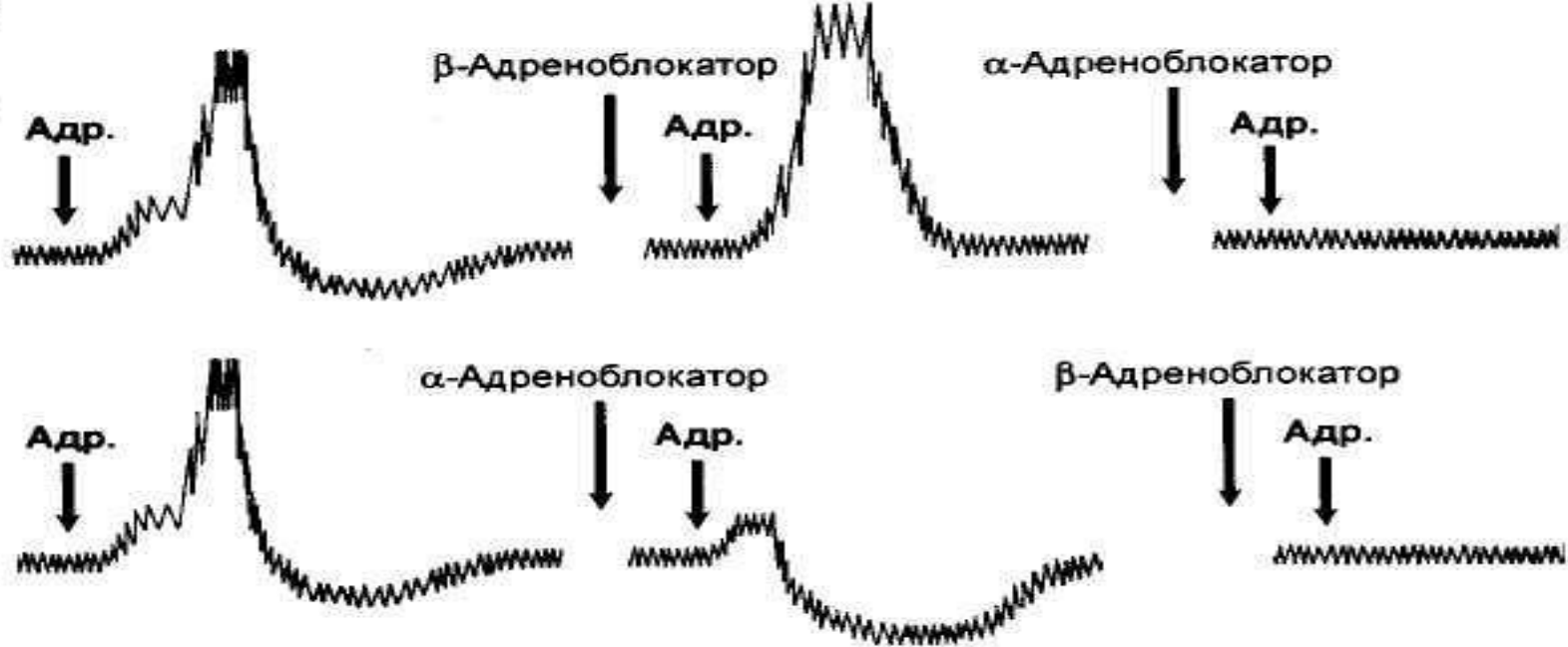


Рис. 21. Влияние адреналина на артериальное давление на фоне α - и β -адреноблокаторов. Адр. – адреналин.

Эссенциальная гипертензия

Фентоламин



Феохромоцитома

Фентоламин



Фентоламин

Адреналин



CONTRAINDICĂȚIILE ALFA-AB

- **afecțiuni organice ale cordului;**
- **gastrită și ulcer (cu precauție);**
- **infarct miocardic, angină pectorală;**
- **hipotensiune arterială;**
- **dereglări ale circulației cerebrale;**
- **stenoză mitrală și aortală (α 1-adrenoblocantele);**
- **embolie pulmonară (α 1-adrenoblocantele);**
- **sensibilitate la preparat.**

REAȚIILE ADVERSE ALE ALFA-AB

- **colaps ortostatic;**
- **tahicardie;**
- **creșterea peristaltismului intestinal și secreției sucului gastric (greață, vomă, diaree, acutizarea ulcerului, dureri în abdomen);**
- **hipoglicemie;**
- **slăbiciune, cefalee, amețeli, iritabilitate, somnolență.**

Farmacodinamia $\alpha 1$ -AB

- Dilatarea arterelor și venelor → ↓ RVP și TA.
- $\alpha 1$ -AB selective mai puțin provoacă tahicardie reflectorie → ↓ TA;
- Produc o ↓ a colesterolului total, LDL și îndeosebi a trigliceridelor (până la 30%), cu ↑ HDL.
- La utilizarea de durată ↓ nivelul glicemiei și insulinei datorită ↑ sensibilității țesuturilor la glucoză și utilizarea glucozei dependentă de insulină
- Relaxarea musculaturii ureterelor ($\alpha 1c$ -rec.) → ↓ tonusului ureterelor → ↓ rezistenței fluxului urinei și ameliorarea urinării la bolnavii cu hiperplazia benignă a prostatei
- Blocada $\alpha 1c$ -rec. Relaxarea dozo-dependentă a musculaturii prostatei → ↓ hiperplaziei.

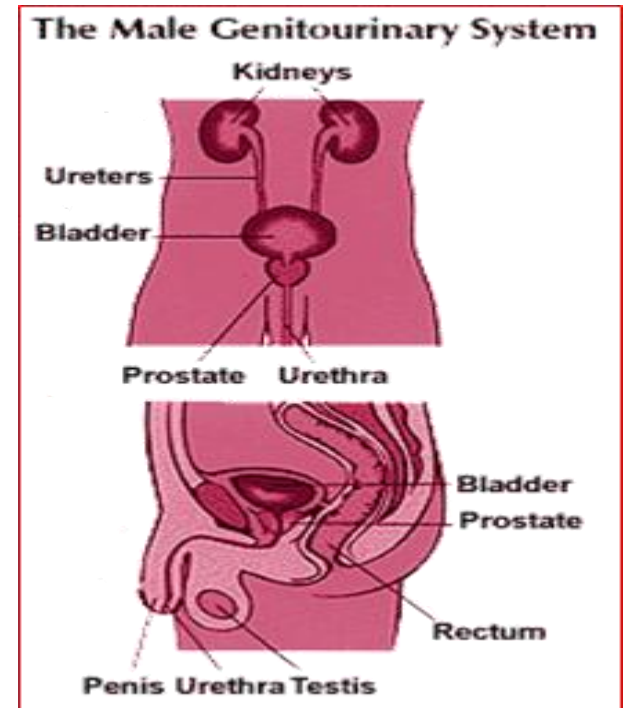
Alfa-1-AB

Indicațiile

- HTA (prazisina, terazosina, doxazosina) prepaarte de linia a II-a,
- Hiperplazia benignă a prostatei (alfuzosina, tamsulozina).

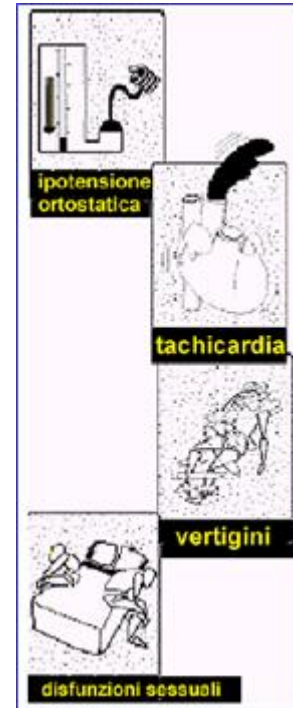
Contraindicațiile:

- **Hipotensiunea arterială,**
- **stenoză mitrală și aortală;**
- **embolie pulmonară;**
- **Graviditate (categoria C),**
- **Perioada de alaptare**
- **copii,**
- **Hipersensibilitate la preparat**



Reacțiile adverse ale α 1-AB

- Hipotensiunea posturală și colapsul ortostatic (îndeosebi la primele doze ale prazosinei și mai rar a terazosinei și doxazosinei), (efectul «primei doze»)
- Efecte posturale - amețeli, cefalee, somnolență, slăbiciune,
- La vasodilatație marcată → acutizarea cardiopatiei ischemice și anginei pectorale.
- edeme, edemul mucoasei nazale (rinită, nas înfundat).
- Tahicardie reflectorie
- Sindromul de suspendare
- Dezvoltarea rapidă a toleranței



Farmacocinetica $\alpha 1$ -AB

- **Posedă lipofilitate. .**
- **Se absorb bine și complet la administrarea internă;**
- **Bd - 50-90%.**
- **Tmax – dela 1 oră la prazosină la 3ore la doxazosină,**
- **Cuplarea cu proteinele - 90-99%, preponderent cu albuminele, și $\alpha 1$ -glicoproteinele acide**
- **Vd mare**
- **Se supun biotransformării în ficat (cit P-450) cu formare de metaboliți activi (prazosina)**
- **Prazosina se supune metabolismului presistemmic în ficat (Cl hepatic mare), iar la terazosină și doxazosină Cl hepatic nu corelează cu fluxul hepatic.**
- **Se elimină preponderent cu bila (peste 60%) sub formă neactivă;**
- **T_{1/2} la prazosină 2-3 ore, la terazosină - 11-13 ore, doxazosină – 19-22ore.**

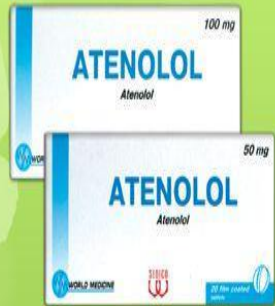
FARMACOCINETICA α 1-ADRENOBLOCANTELELOR

Parametrii	Prazosina	Terazosina	Doxazosina
Absorbția	rapidă	completă	bună
Bd	50-85%	90%	62-69%
Cuplarea Pt	97% (20% Er)	90-94%	98%
Metabolizarea	ficat (80%)	ficat	ficat
T_{0,5}	2-7 ore	11-13 ore	19-22 ore
Eliminarea	90%-TD	40%-bilă	63%-scaun
	13%-rinichi	20%-urină	9%-urină
Eliminare presistemică	da	—	-
Metaboliții activi	sunt	-	-

Alfa-2-AB iohimbina

- Efecte cardiovasculare– centrale și periferice;
- Blochează și receptorii serotoninergici și dopaminergici;
- Crește eliminarea hormonului antidiuretic;
- Crește activitatea sexuală;
- Utilizarea: depresie, obezitatea

Beta-adrenoblocantele



Атенолол



Бисопролол

Небиволол



NADOLOL 40MG TAB



YELLOW ROUND SCORED TABLET (M 171)



Пропранолол
Актавис 20 mg табл
Пропранололов хидрохлорид



Сотагексал Таблетки 80 мг

Действующее вещество: соталол (Sotalol) 80 мг
Антиаритмическое средство

$\beta_1 - \beta_2$

адреноблокаторы

Метопролол



Пропранолол



Небилет®

Небиволол гидрохлорид · Блокатор β -рецепторов
14 таблеток · Для приема внутрь

BERLIN-CHEMIE
MUNICH GROUP



Тимолол

ТИМОЛОЛ-АКОС
КАПЛИ ГЛАЗНЫЕ
0,5%

5 мл

СТЕРИЛЬНО

Тимолол

ТИМОЛОЛ-АКОС
КАПЛИ ГЛАЗНЫЕ
0,25%

5 мл

СТЕРИЛЬНО



Вискен®

Visken®
таблетки

30

Дозировка: 1 таблетка содержит 1 мг галазола



СОТАГЕКСАЛ

Таблетки 160 мг

Действующее вещество: соталол (Sotalol) 160 мг

Антиаритмическое средство

20 таблеток



FARMACODINAMIA

BETA – ADRENOBLOCANTELOR

- **efect cronotrop negativ (\downarrow FCC);**
- **efect inotrop negativ (\downarrow contractilitatea) - la \uparrow dozelor și se manifestă mai întâi în zonele intacte;**
- **efect dromotrop negativ (\downarrow conductibilitatea);**
- **efect batmotrop negativ (\downarrow automatismul și excitabilitatea);**
- **efect cardioprotector –reduce efectele cardiotoxice ale CA;**
- **activitate psiho-sedativă moderată \rightarrow înlăturarea spaimii, excitabilității, emoțiilor negative, insomniei;**
- **inhibă lipoliza și glicogenoliza;**
- **crește contractilitatea miometrului.**

Efectele clinice ale beta-adrenoblocantelor

- **acțiune antiaritmică** (efect batmotrop negativ);
- **acțiune antianginoasă/antiischemică** - efect cronotrop negativ (\downarrow FCC); ;
- **acțiune antihipertensivă** (hipotensivă) datorită:
 - a) \downarrow lucrului cordului;
 - b) blocării β -adrenoreceptorilor presinaptici \rightarrow \downarrow eliberării mediatorului;
 - c) inhibării secreției reninei, \rightarrow \downarrow producției angiotensinei II și aldosteronului. (mai ales în hipertensiunile renale);
- **Efecte clinice secundare benefice:** antioxidant, antiagregant, antiapoptotic, antiproliferativ, modificarea expresiei genelor etc.

Beta1-adrenoblocantele selective

- **Nu vor influența asupra unor efecte benefice ale CA asupra beta2 și beta3-rec.:**
- **Dilatarea arterelor și arteriolelor și nu vor ↑ suplimentar postsarcina asupra VS;**
- **Nu vor influența tonusul bronhiilor (prioritare în maladii bronhoobstructive pulmonare);**
- **Nu vor afecta metabolismul glucozei (↑ gluconeogenezei și glicogenolizei în ficat);**
- **Nu vor ↓ secreția insulinei din pancreas;**
- **Mai puțin vor afecta metabolismul lipidic**

Beta-blocantele cu acțiune simpatomimetică intrinsecă

Acțiunea simpatomimetică intrinsecă:

- se comportă ca agoniști parțiali;
- este evidentă numai în condițiile unui control simpatic redus;
- are intensitate slabă și se poate manifesta prin stimularea inimii, relaxarea bronhiilor și vasodilatație.
- ↓ riscul deprimării contractilității și conductibilității.
- nu contribuie la instalarea vasospasmului periferic,
- reduce pericolul bronhospasmului.
- frecvența hipoglicemiilor este mai mică.
- mai puțin vor modifica (majora) nivelul trigliceridelor și colesterolului lipoproteinelor aterogene, cu creșterea celor antiaterogene (HDL).
- ↓ riscul RA

Beta adrenoblocantele

Acțiunea vasodilatatoare:

Mecanismele acțiunii vasodilatatoare:

- a) ASI marcată față de beta-2-rec (pindolol, celiprolol);
- b) Alfa-1 și/sau alfa-2-AB (carvedilol, labetalol);
- c) Eliberarea de NO (nebivolol);
- d) Acțiune miotropă directă (bucindolol).

Farmacocinetica

Beta-adrenoblocantele hidrosolubile

- **Nadolol, Atenolol, Sotalol, Practolol, Esmolol,**
- **Se absorb slab din TD**
- **Nu se supun primului pasaj intestinal și hepatic**
- **Nu sau slab penetrează BHE**
- **Practic nu se metabolizează și nu interacționează cu alte preparate la acest nivel**
- **Se elimină preponderent renal neschimbat sau metabolit neactiv**
- **T_{0,5} mare (6-24 ore) care ↑ la afectarea rinichilor, vârstnici**

Farmacocinetica

Beta-adrenoblocantele liposolubile

- **Propranolol, Oxprenolol, Metoprolol, Acebutolol , Talinolol, Timolol, Betaxolol;**
- **Se absorb rapid și complet din TD**
- **Se supun primului pasaj intestinal și hepatic**
- **Biodisponibilitatea 12-96%**
- **Penetreză BHE**
- **Se metabolizează și interacționează cu alte preparate la acest nivel**
- **Se elimină preponderent hepatic neschimbat sau metabolit neactiv**
- **T_{0,5} scurt (1-5 ore) care ↑ la afectarea ficatului, vârstnici**

Indicațiile beta-adrenoblocantelor

- boala ischemică (angina pectorală, infarctul miocardic (atenolol, metoprolol, nebivolol, propranolol);
- hipertensiune arterială;
- Aritmii (esmolol, sotalol);
- Insuficiența cardiacă cronică(bisoprolol, nebivolol, metoprolol retard, carvedilol)
- Aneurism disecant de aortă (labetalol)
- cardiopatiile hipertrofice;
- Tireotxicoză (propranolol etc.);
- Migrenă (profilaxia) (propranolol, timolol),
- Glaucom (betaxolol, timolol, carteolol);
- în travaliul la gravide cu patologie cardiovasculară;
- tratament sistematic și complex al bolnavilor cu feocromocitom și în premedicație (propranolol + alfa-AB).
- la copii cu tetradă Falo;
- la copii excitabili (tremor, spaimă pe fundalul tahiaritmiilor);

Indicațiile beta adrenoblocantelor

- Anxietate (controlul tahicardiei și tremorului);
- Tremorul esențial (propranolol);
- Sindromul Marfan (propranololul micșorează progresia dilatării aortei și complicațiilor);
- Profilaxia hemoragiilor esofagiene în hipertensiunea portală;
- Hiperhidroză
- Stresul chirurgical (micșorarea complicațiilor postoperatorii la bolnavii cu CI)

Beta-adrenoblocantele selective

Vor fi de elecție la bolnavii cu:

- HTA (sunt mai efective ca neselective);
- ICC (efect vasodilatator sau ↓ RA);
- Asocierea HTA și ICC cu BPCO, DZ tip 1 și 2, ateroscleroza vaselor periferice, hipertrigliceridemie

Contraindicațiile și precauțiile β -AB

Contraindicațiile:

- bradicardie, bloc AV;
- insuficiență cardiacă;
- astm bronșic sever;
- depresie psihică severă;
- boli vasculare severe (necroze, gangrene);
- hipotensiune marcată;
- șoc cardiogen;
- sensibilitate la preparat.

Precauțiile

bronhopneumopatii obstructive cronice;
insuficiența cardiacă tratată;
fenomenul Raynaud;
diabet zaharat;
graviditate;
vârstnici;
hiperlipidemie;
angina pectorală vasospastică.

REAȚIILE ADVERSE ALE BETA-AB

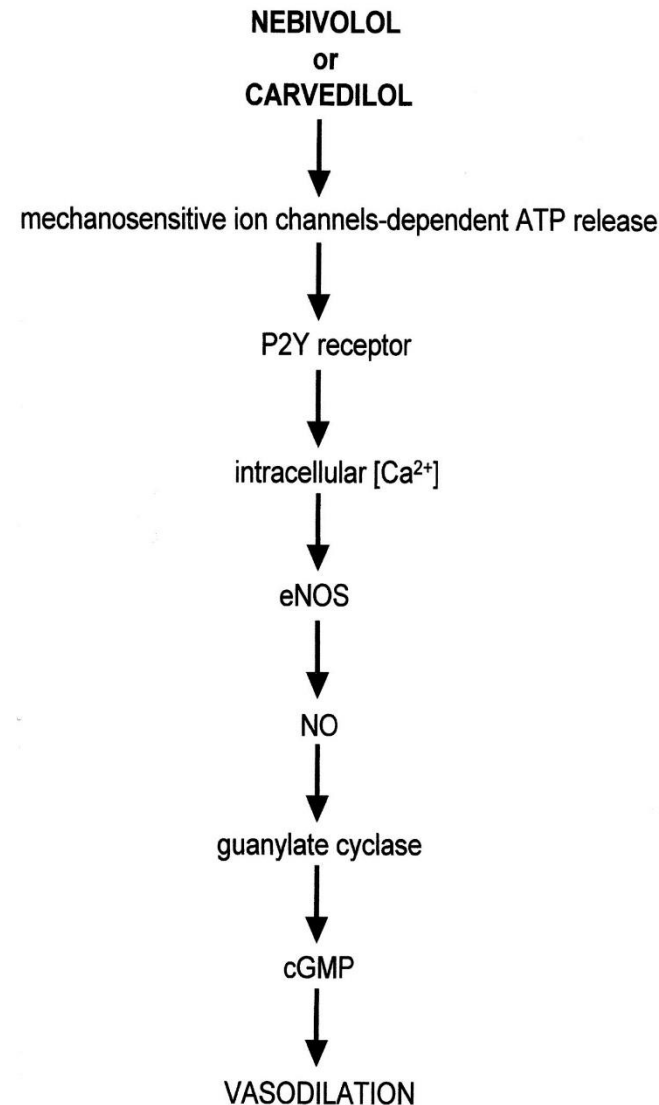
- **insuficiență cardiacă;**
- **bradicardie; bloc atrio-ventricular;**
- **hipotensiune arterială;**
- **efect aritmogen;**
- **dureri ischemice în membre;**
- **bronhospasm;**
- **hipoglicemie;**
- **la diabetici beta-adrenoblocantele favorizează reacții hipoglicemice, maschează simptomele hipoglicemiilor**
- **↑ trigliceridelor și lipoproteinelor de densitate foarte mică în ser;**
- **dereglări ale funcțiilor sexuale.**
- **Înteruperea bruscă → sindromul rebound (agravarea ischemiei miocardice până la infarct, creșterea presiunii arteriale până la crize, apariția aritmiilor severe etc.).**

Sindromul rebound al Beta-AB

- Agravarea simptomelor HTA, aritmiilor, anginei pectorale
- **Cauza**- hiperreactivitatea beta-receptorilor;
- ↑ nivelului triiodtironinei;
- ↑ lucrului inimii și necesității miocardului în oxigen;
- ↑ agregării trombocitelor.
- **Preîntâmpinarea** – suspendarea treptată a preparatului; reducerea activității fizice.

Nebivolol

- **Cardioselectivitate înaltă**
- **D- nebivololul determină cardioselectivitatea și durata de acțiune (24 ore).**
- **L- nebivololul nu manifestă acțiune beta1-adrenoblocantă, dar influențează sinteza NO și acțiunea vasodilatatoare.**
- **Nu influențează alfa1-receptorii**
- **Nu posedă ASI**
- **Efect minim asupra beta2 și beta3-rec.**
- **Micșorează RPV (arterio- și venodilatare)**
- **↑ VS și MV cu menținerea sau ↑ funcției VS și a funcției diastolice**
- **Acțiune antioxidantă**
- **Efect antiagregant**



Farmacocinetica nebivololului

- Se absoarbe rapid și complet,
- Biodisponibilitatea 12-96%;
- Cmax. – 0,5-2 ore
- Vd – 10-39 l/kg
- Metabolizarea și formarea de metaboliți activi depinde de polimorfismul genelor (metabolizatori lenți și rapizi);
- T_{0,5} – 10-11 ore (rapizi); 30-32 ore (lenți)
- ↓ dozelor în ciroză și insuficiența renală

CARVEDILOL

- reprezintă un beta-adrenoblocant neselectiv de III generație cu acțiune alfa1-adrenblocantă și antioxidantă.
- Acțiunea vasodilatatoare este determinată de blocada alfa-1 –adrenoreceptorilor datorită prezenței în structură a amino grupei (NH-CH₂-CH₂-O-inelul benzilic- O-CH₃).
- Blocada alfa1-adrenoreceptorilor este benefică asupra utilizării glucozei și sensibilității țesuturilor periferice la insulină.

Carvedilol - efectul antioxidant

- este cauzat de lipofilitatea preparatului și de prezența grupei carbazolice, → posibilitatea unică de a se cupla cu radicalii liberi (îndeosebi anionul superoxide – O_2^*) și ↓POL
- se relevă și prin păstrarea rezervelor tocoferolilor (vitamina E – antioxidant endogen) și este chiar mai puternic pentru unii metaboliți ai carvedilolului.
- acțiune antiinflamatoare - inhibă expresia Fas-proteinei apoptotice (inhibă apoptoza celulelor) și proteinei factorului de necroză tumorală - TNFalfa.
- Prin neutralizează O_2^* ↓ inactivarea NO și inhibă expresia endotelinei → la ameliorarea vasodilatației endotelial dependentă.

LABETALOL

Blocanti adrenergici mixti \pm alfa si beta

Labetolol

■ Mecanism de actiune si efecte farmacologice

- alfa blocant => vasodilatatie periferica
- beta2 blocant + ASI (vasodilatatie periferica)
- nu creste rezistenta vasculara periferica
- blocheaza mai mult receptorii beta decat alfa

■ Indicatii:

- HTA persoane varstnice
- HTA persoane de culoare
- HTA din sarcina

Jugularea crizelor hipertensive.

■ Reactii adverse:

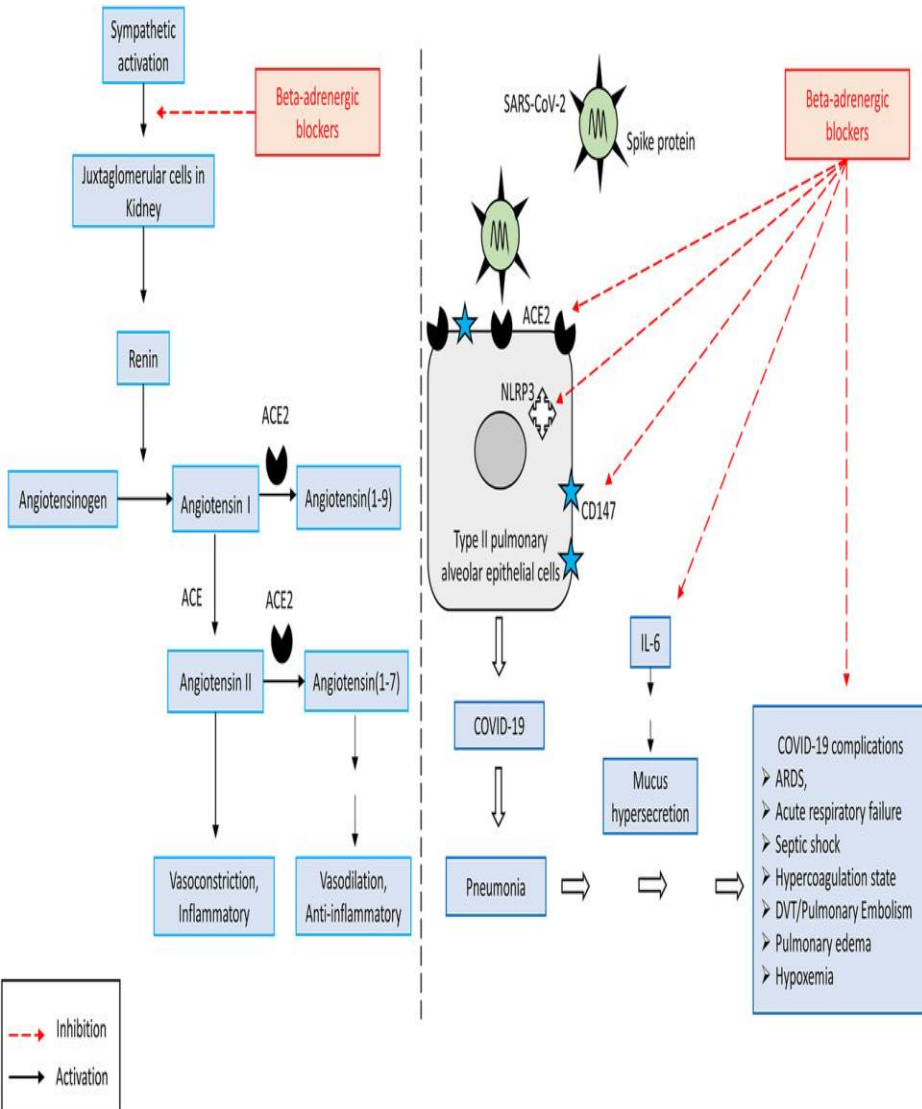
- hipotensiune arteriala ortostatica
- vertij

Hipotensiune arterială, colaps ortostatic;

Majorarea tonusului bronhiilor;

Cefalee; Dereglările funcției hepatice

Beta-adrenergicele și COVID-19



Efectul blocantelor beta-adrenergice asupra RAAS și COVID-19:

A)1) prin acțiunea lor inhibitoare asupra sistemului nervos simpatic scad eliberarea reninei de către celulele juxtaglomerulare din rinichi.

2) ↓activitatea în ambele brațe ale RAAS și poate reduce expresia receptorului ACE2 pe celule.

A)1) scad abundența receptorilor ACE2, reducând astfel oportunitățile de intrare celulară a SARS-CoV-2 și reducând astfel infectivitatea virală.

2) reduc mortalitatea în cazurile de ARDS, șoc septic și insuficiență respiratorie.

3) pot inhiba inflammasomul NLRP3,

4) pot reduce nivelul IL-6,

5) pot scădea secreția de mucus,

6) pot reduce edemul pulmonar, embolia pulmonară și complicațiile hipoxemiei refractare.

Vasanthakumar N. 2020

SIMPATOLITICELE



guanetidina



Rauwolfia serpentina

SIMPATOLITICELE

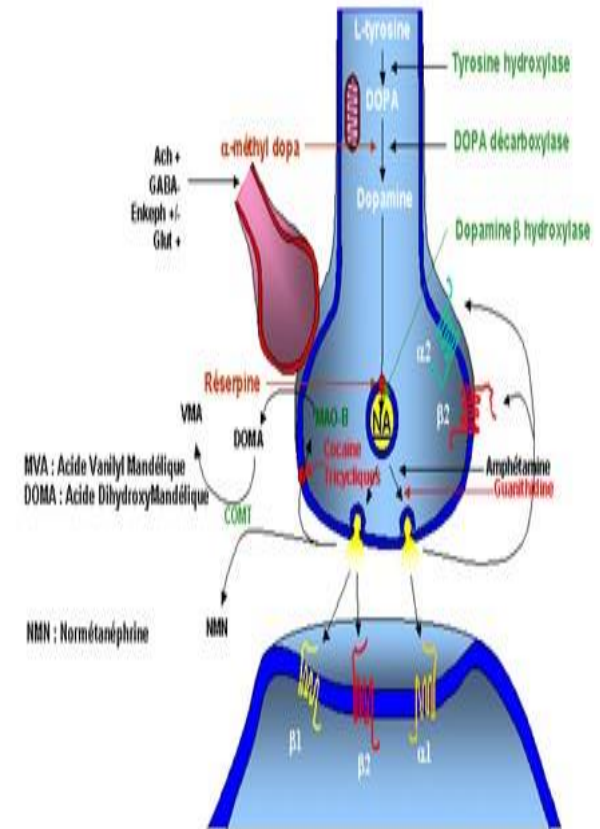
Clasificarea

- a) cu acțiune predominant centrală: metildopa;
- b) cu acțiune predominant periferică: guanetidina, guanadrel, debrizochina, bretiliu;
- c) cu acțiune mixtă: rezerpina.

SIMPATOLITICELE Mecanismul de acțiune

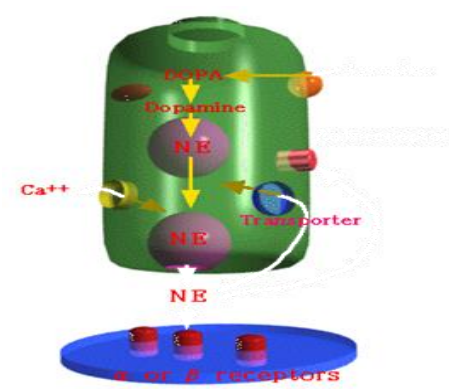
Metildopa

- predecesorul metilat al dopaminei, care se captează de neuroni și intră în antagonism competitiv cu DOPA la nivelul decarboxilării, reținând transformarea DOPA → dopamină → noradrenalină → adrenalină, → deficitul mediatorului în granule.
- parțial este transformată în țesutul în α -metildopamină → metilnoradrenalină – mediator „fals”. → stimulează α_2 -rec. din SNC (tractul solitar etc.), → ↓ tonusul simpatic periferic.



SIMPATOLITICELE

Mecanismul de acțiune



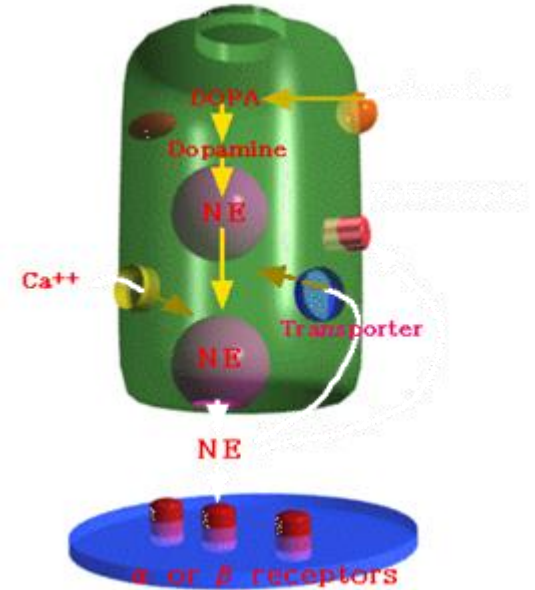
Guanetidina:

- acțiune blocantă asupra membranei presinaptice cu dereglarea procesului de eliminare a mediatorului;
 - ↓ recaptării active a catecolaminelor în vezicule, deoarece guanetidina însăși se supune captării neuronale prin aceleași sisteme de transport ca și noradrenalina;
 - substituirea noradrenalinei în depozitele intraneuronale;
 - depozitarea în citosol și granule, substituind mediatorul din ele, eliminându-se apoi ca mediator „fals”;
 - acțiunea inhibitoare asupra membranei veziculelor și dereglarea procesului depozitării noradrenalinei cu intensificarea inactivării prin monoaminoxidază (MAO)
- Toate aceste efecte contribuie la diminuarea conținutului noradrenalinei în varicozitățile terminațiilor adrenergice, precum și în miocard, vase, alte organe și țesuturi cu excepția SNC și medulosuprarenalelor.

SIMPATOLITICELE Mecanismul de acțiune

Bretiliul:

- a) blocarea influxului ionilor de calciu în membrana presinaptică, dereglând astfel eliberarea catecolminelor;
- b) inhibarea MAO;
- c) împiedicarea recaptării noradrenalinei.



SIMPATOLITICELE

Mecanismul de acțiune

Rezerpina dereglează procesul depozitării noradrenalinei în vezicule prin:

- a) ↓ procesului transportului activ al noradrenalinei din citosol în granule;
- b) blocarea depozitării în granule a mediatorului, recaptat din fanta sinaptică;
- c) ↑ inactivării noradrenalinei acumulate în citosol de către MAO.

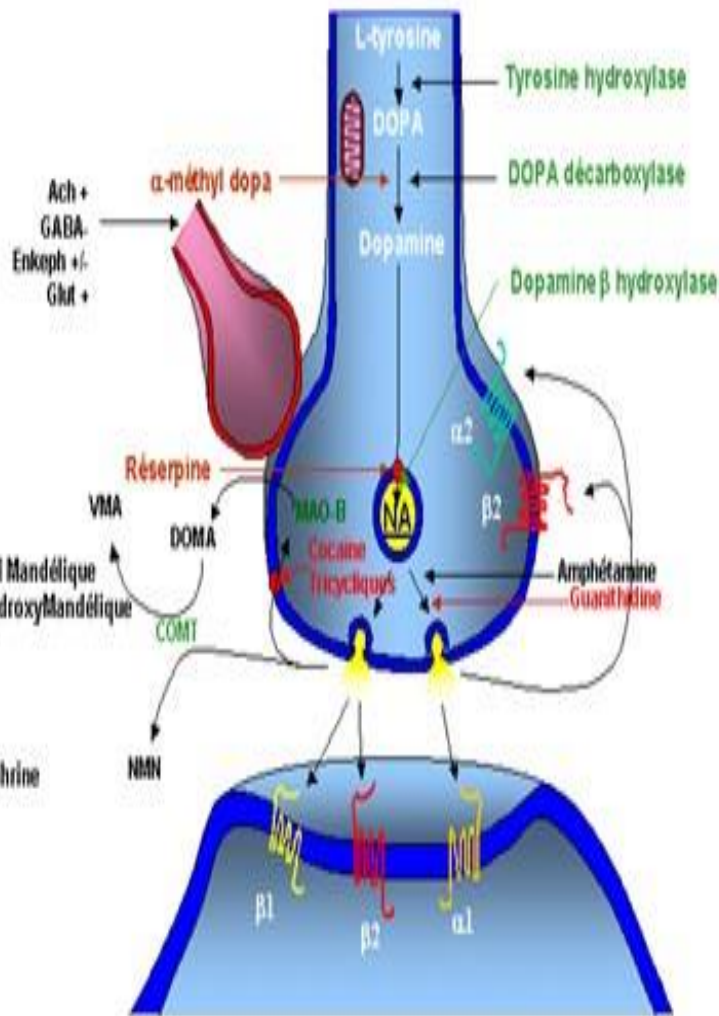
Aceste mecanisme contribuie la reducerea concentrației noradrenalinei și, posibil, a serotoninei în granule.

Rezerpina micșorează concentrația noradrenalinei în inimă, vase, medulosuprarenale, SNC și alte organe.

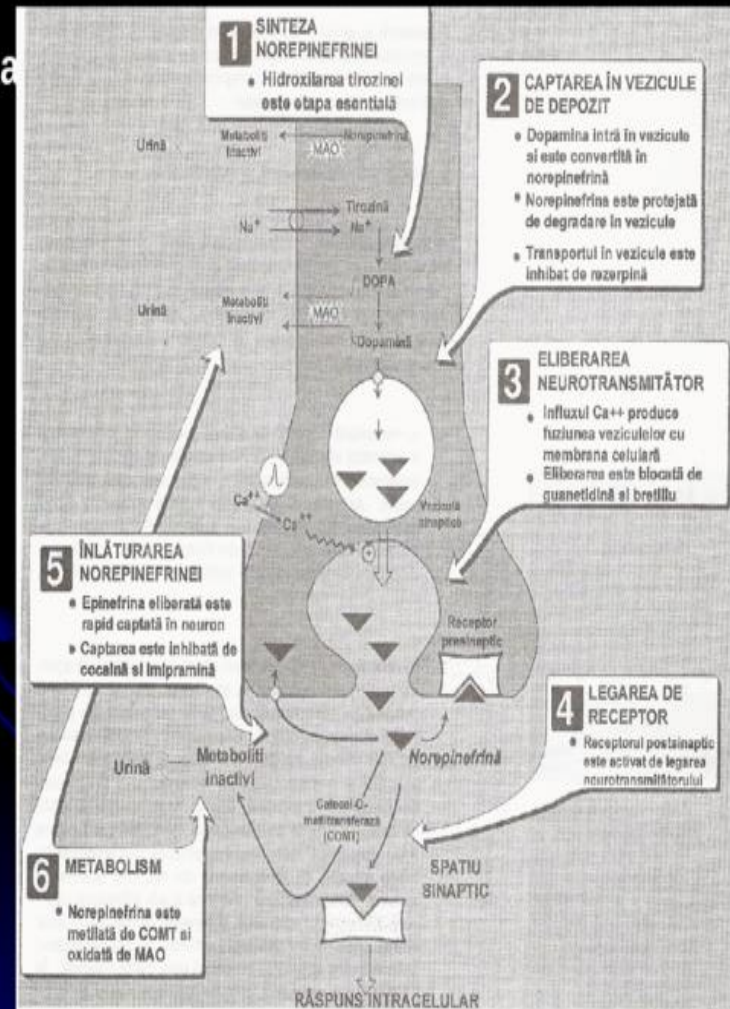
Pe fundalul acțiunii simpatoliticele:

- ❖ efectul adrenomimeticelor cu acțiune directă chiar se va ↑,
- ❖ efectul adrenomimeticelor cu acțiune indirectă (tiramina, efedrina, amfetamina) este mai slab.

Simpatoliticele



Sinteza



renergic

FARMACODINAMIA SIMPATOLITICELOR

Efectul principal, utilizat clinic, este cel antihipertensiv, care se manifestă variat în dependență de preparat și locul de acțiune - ↓TA sistolică și diastolică;

- ↓ TA prin ↓ RVP, MV, FCC;
- inițial (pe câteva ore) se poate constata o ↑ TA;
- guanetidina acționează mai puternic ca rezerpina, poate provoca chiar o ↓ brutală a TA datorită efectului ganglioplegic;
- la utilizarea îndelungată se constată o retenție hidrosalină cu diminuarea efectului hipotensiv;
- rezerpina posedă și efect sedativ.

INDICAȚIILE SIMPATOLITICELOR

- **tratamentul HTA formele ușoare sau medii (rezerpina, metildopa);**
- **Tratamentul HTA la gravide (metildopa)**
- **tratamentul formelor grave de HTA (guanetidina);**
- **în puseele hipertensive (rezerpina, metildopa-
mai frecvent ca adjuvante);**
- **aritmii ventriculare (bretiliul);**
- **glaucom (ocazional guanetidina).**

SIMPATOLITICELE contraindicațiile

- **insuficiență cardiacă gravă;**
- **bradicardie, bloc A-V;**
- **infarct miocardic, angină pectorală;**
- **feocromocitom;**
- **deregări ale circulației periferice (maladia Raynaud);**
- **ateroscleroză marcată a vaselor cerebrale;**
- **depresie;**
- **parkinsonism;**
- **epilepsie;**
- **ulcer gastric și duodenal;**
- **nefroză.**

SIMPATOLITICELE Reacțiile adevărate

- **somnolență, depresie;**
- **amețeli;cefalee;**
- **dereglări extrapiramidale;**
- **hipotensiune arterială, colaps ortostatic;**
- **bradicardie, bloc A-V;**
- **bronhospasm, bronhoree;**
- **ulcere peptice;**
- **diaree;**
- **uscăciune în gură, anorexie;**
- **retenție hidrosalină;**
- **dereglări sexuale (micșorarea libidoului, impotență, ginecomastie);**
- **sindrom Raynaud;**
- **rinită medicamentoasă;**
- **erupții cutanate.**

SIMPATOLITICELE Farmacocinetica

Metildopa

- **se absoarbe variat din tubul digestiv,**
- **biodisponibilitatea 25-42% din cauza efectului primului pasaj hepatic (oxi- și sulfat – conjugării primare).**
- **Cmax peste 3-6 ore.**
- **Vd - 0,46 l/kg.**
- **Se elimină pe cale renală 40% sub formă neschimbată, iar restul metaboliți.**
- **T_{0,5} - 1,8 ore.**

SIMPATOLITICELE Farmacocinetica

Guanetidina

- **se absoarbe variabil din tubul digestiv cu o biodisponibilitate de la 3 până la 50% din doză.**
- **Nu se cuplează cu proteinele plasmaticе.**
- **Prin bariera hematoencefalică practic nu penetrează.**
- **O cantitate mică rămâne sechestrată în terminațiunile nervoase cu tendință la acumulare.**
- **Biotransformarea parțială are loc în ficat.**
- **Preparatul se elimină preponderent sub formă neschimbată prin rinichi.**

SIMPATOLITICELE Farmacocinetica

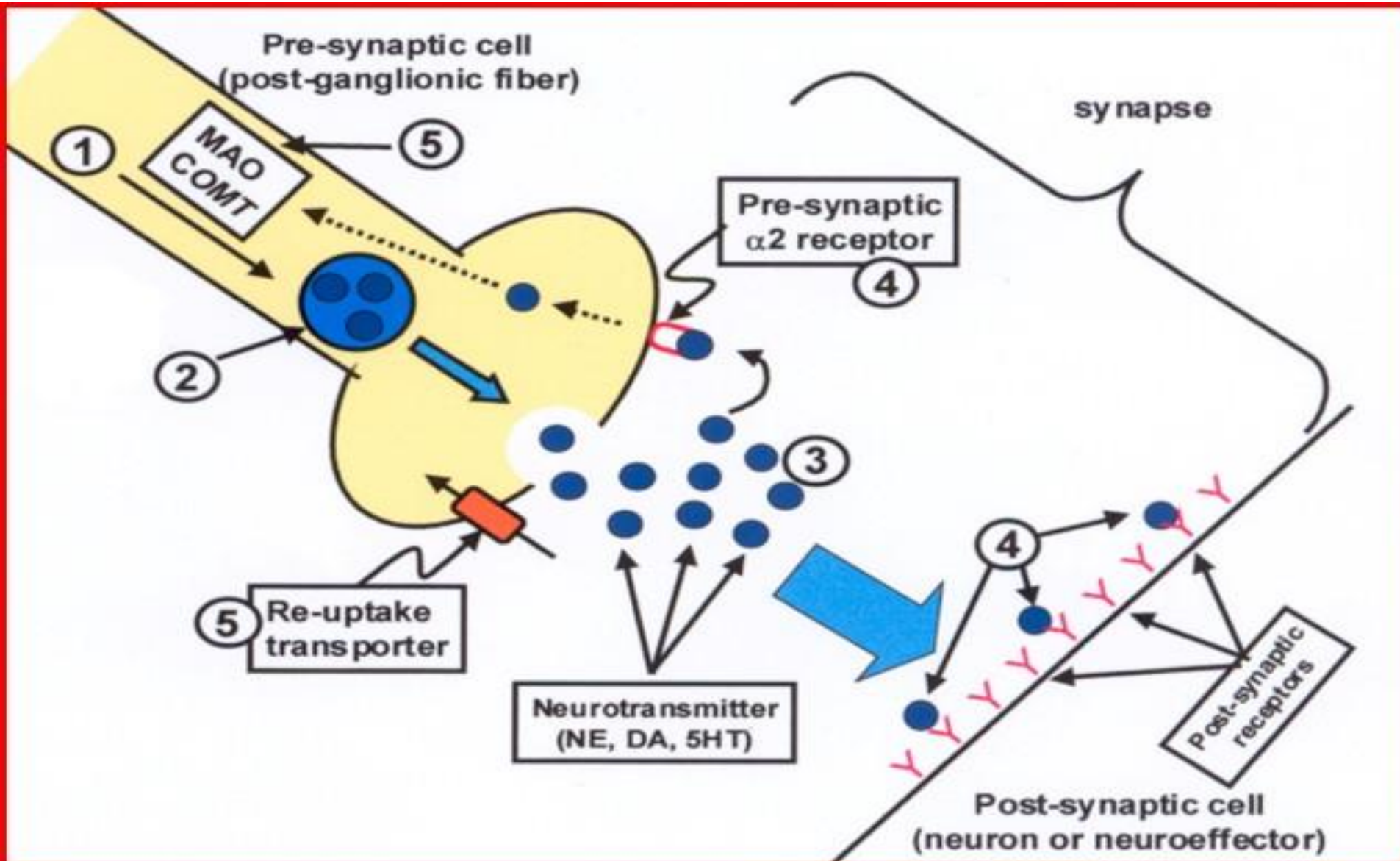
Rezerpina

- **se absoarbe variat din tubul digestiv cu o biodisponibilitate de circa 50%.**
- **Cmax peste 3,5 ore.**
- **Cuplarea cu proteinele plasmatică constituie 96%.**
- **penetreză bariera hematoencefalică, iar în doze mai mari de 0,75 mg trece prin placentă și epiteliul glandelor mamare (ce duce la inhibiția respirației, actului de sugere, somnolență).**
- **Metabolizarea are loc în ficat.**
- **Preparatul se elimină preponderent sub formă de metaboliți prin urină și parțial în formă nemodificată prin scaun.**
- **T_{0,5} constituie 33 ore.**

Caracterizarea comparativă dintre adrenergice și simpatolitice

	AB	simpatolitice
• Locul acțiunii	recelulelor efectoare	membrana presinaptică
• Efecte asupra stimulării adrenergice	blochează	blochează intens
• Efectul la administrarea Adr.	blochează	nu blochează, poate fi potențare
• Acțiunea	alfa-AB, beta-AB alfa-beta-AB	sistemul simpatic se blochează indiferent de receptori
• Preparate	fentolamina propranolol carvedilol nebivolol	reserpina metildopa guanetidina bretiliu

Blocantele sistemului adrenergic



Dopaminoblocantele

Neuroleptice: haloperidol, droperidol, clorpromazina, levomepromazina etc.

Antivomitiv și prokinetice:
metoclopramida, domperidon



Dopaminoblocantele

Neurolepticele:

- Efect alfa-adrenergic central și periferic – **acțiune sedativă și hipotensivă;**
- Efect dopaminoblocant periferic și central– **acțiune antivomitivă și prokinetică**

Metoclopramida și domperidon– efect dopaminoblocant periferic – **acțiune antivomitivă** (înlătură greața și vomă de diferită origine) și **acțiune prokinetică** (crește motilitatea musculaturii netede a etajului superior al tubului digestiv, spasmul sfincterului inferior al esofagului, contribuie la evacuarea stomacului)

**Vă mulțumesc pentru
atenție**

