

FARMACOLOGIA MEDICAMENTELOR CE INFLUENTEAZĂ ACTIVITATEA SISTEMULUI NERVOS VEGETATIV

Medicamente cu acțiune în domeniul adrenergic

Domeniul adrenergic este format din punct de vedere farmacologic, din totalitatea neuronilor care utilizează ca neurotransmițător principal noradrenalina (norepinefrina), dar și adrenalina (epinefrina). Adrenalina și noradrenalina sunt catecolamine sintetizate la nivelul terminațiilor simpatice neuroefectoare, în SNC și în glanda medulosuprarenală.

Neurotransmisia adrenergică are loc parcurgând următoarele etape:

- *sinteza*: catecolaminele sunt sintetizate pornind de la tirozină și sunt stocate în vezicule de depozit;
- *eliberarea* noradrenalinei în spațiul sinaptic are loc printr-un proces de exocitoză, sub influența unui potențial de acțiune ajuns la joncțiunea nervoasă;
- *legarea de receptori*: noradrenalina eliberată în spațiul sinaptic se fixează pe receptorii postsinaptici aflați pe organele efectoare sau pe receptorii presinaptici de pe terminațiile nervoase;
- *îndepărtarea norepinefrinei* se realizează prin:
 - difuzarea în afara fantei sinaptice și pătrunderea în circulația generală;
 - metabolizarea sub acțiunea enzimelor catecol-O-metiltransferaza (COMT) și monoaminoxidaza (MAO) până la metabolitul final, acidul vanilmandelic;
 - reintroducerea în neuron printr-un proces de recaptare activă.

Receptorii adrenergici fac parte din categoria receptorilor cuplați cu proteinele G și au fost clasificați în tipurile α și β , fiecare cu mai multe subtipuri: α_1 , α_2 ; respectiv β_1 , β_2 , β_3 . În plus, au fost descrise mai multe izoforme pentru fiecare subtip de receptor α : α_{1A} , α_{1B} , α_{1C} și α_{1D} , respectiv α_{2A} , α_{2B} și α_{2C} , cu diferite localizări.

În general, organele și țesuturile cu inervație adrenergică exprimă preferențial un anumit tip de receptor. Este utilă cunoașterea răspunsurilor fiziologice la stimularea adrenergică în funcție de tipul receptorului,

deoarece medicamentele activează sau blochează unul sau mai multe tipuri de receptori.

Tabelul nr 4. Distribuția receptorilor adrenergici în organismul uman și efectele stimulării acestora

Tipuri de receptori adrenergici	Organe/țesuturi în care predomină	Răspuns adrenergic
α_1	mușchi netezi vasculari	vasoconstricție ($\uparrow$ rezistența vasculară)
	miocard	$\uparrow$ forța de contracție și excitabilitatea
	mușchi netezi intestinali	relaxare
	ficat	$\uparrow$ glicogenoliza
	splină	contracția capsulei splenice
	vezica urinară	contracția sfincterului urinar
	miometru	contracție, efect ocitocic
	mușchiul radiar al irisului	contracție (midriază)
	mușchii pilomotori	contracție (piloerecție)
α_2	terminații nervoase adrenergice	$\downarrow$ eliberarea NA în fanta sinaptică
	trombocite	agregare
	pancreas endocrin	$\downarrow$ secreția de insulină, cu hiperglicemie
β_1	miocard	stimularea funcțiilor cardiace (efect I+, C+, D+, B+)
	rinichi (zona juxtaglomerulară)	$\uparrow$ secreția de renină
β_2	mușchi netezi vasculari	vasodilatație
	mușchi netezi bronșici	relaxare (bronhodilatație)

	vezica urinară (detrusor)	relaxare
	miometru	relaxare, efect tocolitic
	musculatura striată scheletică	↑ forța musculară (tremor)
	ficat	↑ glicogenoliza, cu hiperglicemie
β_3	adipocite	↑ lipoliza

Medicamentele care acționează *agonist* asupra receptorilor adrenergici, au efecte comparabile cu cele ale stimulării SNV simpatic și se numesc *simpatomimetice directe*. Cele care acționează în același sens, dar prin intermediul catecolaminelor endogene (cresc eliberarea de catecolamine în fanta sinaptică sau împiedică recaptarea/metabolizarea acestora) se numesc *simpatomimetice indirecte*.

Medicamentele cu acțiune antagonistă asupra receptorilor adrenergici, au efecte similare inhibării controlului simpatic asupra organismului și se numesc *simpatolitice (blocante adrenergice) directe*. Cele care scad disponibilul de catecolamine în fanta sinaptică (împiedică eliberarea sau blochează recaptarea în granula de depozit) se numesc *simpatolitice indirecte (blocante ale terminațiilor simpatic)*.

1. Simpatomimetice

Simpatomimeticele sau agoniștii adrenergici sunt medicamente care stimulează direct sau indirect toți sau doar anumiți receptori adrenergici, reproducând astfel într-o anumită măsură efectele stimulării SNV simpatic.

Clasificare – după mecanismul de acțiune:

1. Simpatomimetice directe (adrenergice directe):

- Neselective (α și β): Adrenalina, Noradrenalina, Dopamina
- Selective:
 - α adrenergice: Oximetazolina, Xilometazolina
 - α_1 adrenergice: Fenilefrina, Midodrina
 - α_2 adrenergice: Clonidina,
 - β adrenergice: Isoprenalina, Orciprenalina
 - β_1 adrenergice: Dobutamina
 - β_2 adrenergice: Salbutamol, Terbutalina, Fenoterolul, Salmeterolul, Formoterolul, etc.

2. Simpatomimetice indirecte (adrenergice indirecte):

- agenți de eliberare: Amfetamina
- inhibitor al captării: Cocaina

3. Simpatomimetice mixte (adrenergice mixte): Efedrina, Pseudoefedrina, Nafazolina

1.1. Simpatomimetice (adrenergice) directe

1.1.1. Simpatomimetice (adrenergice) directe neselective

♦ Adrenalina (Epinefrina)

Adrenalina este o catecolamină endogenă cu spectru larg de acțiune, ce se manifestă predominant la nivelul receptorilor adrenergici α_1 , β_1 , β_2 .

Noțiuni de farmacocinetică.

- calea orală este inefficientă, adrenalina fiind inactivată de enzimele digestive;
- administrată injectabil, debutul acțiunii este rapid, dar de scurtă durată (20-30min.), datorită degradării rapide;
- calea preferată de administrare este intramusculară, iar în urgențe intravenoasă; se mai poate administra subcutanat, pe tub endotraheal sau prin inhalare;
- datorită structurii polare, adrenalina străbate în mică măsură bariera hemato-encefalică.

Mecanism de acțiune. Efectele adrenalinei asupra anumitor teritorii se manifestă în funcție de densitatea diferitelor tipuri de receptori adrenergici.

Acțiune farmacodinamică.

Aparat cardio-vascular

- crește contractilitatea și frecvența de contracție a miocardului (efect β_1), cu creșterea debitului cardiac;
- induce eliberarea de renină, implicată în sinteza angiotensinei II, cu efect puternic vasoconstrictor (efect β_1);
- vasoconstricție la nivelul arteriolelor cutanate, mucoase și viscerale (efect α_1) și vasodilatație în teritoriile muscular, coronar și cerebral (efect β_2);

- rezultă o creștere a presiunii sistolice și scăderea ușoară a celei diastolice.

Aparat respirator

- efect bronhodilatator (β_2), rapid și de scurtă durată;
- diminuarea secreției bronșice.

Alte efecte:

- midriază activă (efect α_1);
- contracția capsulei splenice;
- scăderea fluxului sangvin renal;
- crește glicogenoliza și consumul de oxigen;
- stimularea SNC.

Indicații.

- șoc anafilactic
- stop cardiac
- criza de astm
- hemostatic local în epistaxis, varice esofagiene
- asociată cu anestezice locale pentru prelungirea duratei de acțiune

Efecte adverse

- HTA, accidente vasculare cerebrale
- tahicardie, aritmii cardiace severe (fibrilație ventriculară)
- edem pulmonar
- tulburări SNC: anxietate, excitabilitate, cefalee

Contraindicații. HTA, cardiopatie ischemică, tahicardie, aritmii ectopice, hipertiroidism.

Interacțiuni medicamentoase.

- pacienții cu DZ tip I necesită creșterea dozei de insulină, deoarece adrenalina stimulează eliberarea glucozei din rezervele endogene;
- cocaina împiedică recaptarea catecolaminelor în neuronul adrenergic, cu efecte cardio-vasculare exagerate ale adrenalinei;
- β -blocantele împiedică acțiunea adrenalinei la nivelul receptorilor β , cu creșterea TA;
- asocierea cu anestezice volatile poate produce tahicardie.

♦ Noradrenalina

Noradrenalina este o catecolamină naturală, neurotransmițătorul sinapselor adrenergice cu acțiune predominantă pe receptorii α_1 , α_2 și β_1 .

Noțiuni de farmacocinetică.

- inactivă în administrare orală, fiind distrusă în intestin;
- $T_{1/2}$ la administrarea intravenoasă este ultrascort (2-5 min.), de aceea se administrează exclusiv în perfuzie i.v.;
- datorită structurii sale polare, nu străbate bariera hematoencefalică.

Mecanism de acțiune. Acționează specific pe receptorii α adrenergici, pe receptorii β_1 (dar efectele sunt neglijabile) și deloc pe receptorii β_2 adrenergici.

Acțiune farmacodinamică.

- vasoconstricție intensă a tuturor teritoriilor vasculare, inclusiv cel renal (efect α_1); efectul e intens, deoarece noradrenalina nu produce vasodilatație compensatorie ca în cazul adrenalinei;
- produce creșterea tensiunii arteriale sistolice și diastolice, datorită creșterii rezistenței vasculare periferice;
- nu are efect cardiostimulator, deoarece prin creșterea presiunii sanguine produce intensificarea activității vagale prin stimularea baroreceptorilor, ceea ce contracarează efectul β_1 adrenergic, posibil cu bradicardie reflexă.

Indicații. În prezent se utilizează limitat, în tratamentul stărilor de hipotensiune arterială acută și șoc. În cazul hemoragiilor, noradrenalina se va asocia obligatoriu cu tratament de restabilire a masei circulante.

Efecte adverse. HTA în caz de supradozare, tahicardie sau bradicardie, palpitații, anxietate, cefalee. Injectarea accidentală paravenoasă produce necroză tisulară, tratată prin administrare de fentolamină, un antagonist al receptorilor α .

Contraindicații. Nu se recomandă administrarea NA la pacienții cu cardiopatie ischemică (crește consumul de oxigen al miocardului), HTA, aritmii.

Interacțiuni medicamentoase.

- antidepresivele triciclice și IMAO potențează efectul vasopresor;
- anestezicele generale, digitalicele și chinidina cresc excitabilitatea miocardică.

♦ Dopamina

Este precursorul metabolic al noradrenalinei, fiind prezentă la nivelul SNC în ganglionii bazali unde funcționează ca neurotransmițător, precum și la nivelul medulosuprarenalei. Dopamina poate activa receptorii adrenergici α și β .

Noțiuni de farmacocinetică. Dopamina este inactivată oral, fiind biodegradată de COMT la nivel intestinal. Are $T_{1/2}$ la administrarea intravenoasă scurt, aproximativ 2 minute. Nu difuzează în SNC.

Mecanism de acțiune. Pe lângă acțiunea asupra receptorilor adrenergici α și β , dopamina activează și receptorii specifici D_1 și D_2 , prezenți în vasele mezenterice și renale. Receptorii D_2 se găsesc și pe neuronii adrenergici presinaptici, iar activarea lor interferează cu eliberarea de noradrenalină. Este rapid metabolizată sub acțiunea enzimelor MAO și COMT la acid homovanilic.

Acțiune farmacodinamică.

- dozele mici de dopamină au afinitate inițială pentru receptorii D_1 , localizați în patul vascular mezenteric, renal și cerebral, cu vasodilatație.
- în doze uzuale, dopamina are efect inotrop pozitiv și cronotrop pozitiv, prin activarea receptorilor β_1 -adrenergici, dar și prin creșterea eliberării de noradrenalină.
- la doze mari, dopamina poate activa receptorii α_1 vasculari, cu vasoconstricție și creșterea TA
- dilată arteriolele renale și splanhnice prin activarea receptorilor dopaminergici, crescând astfel fluxul sanguin renal și visceral

Indicații.

- de elecție în tratamentul șocului cardiogen, șocului septic și a șocului hipovolemic (după corectarea hipovolemiei), când se administrează în perfuzie continuă;

- tratamentul hipotensiunii și al insuficienței cardiace congestive severe, la pacienții cu rezistență vasculară periferică scăzută sau normală și la pacienți cu oligurie.

Efecte adverse. Reprezentate în principal de greață, hipertensiune, tahicardie, aritmii; sunt de scurtă durată, datorită metabolizării rapide a dopaminei.

Contraindicații. Tahicardie, feocromocitom; precauții la pacienți cu hipertensiune arterială, infarct miocardic, hipertiroidism, vârstnici.

Interacțiuni medicamentoase. Antagonism cu neurolepticele (haloperidol, etc.).

1.1.2. Simpatomimetice (adrenergice) directe selective

A. Alfa-adrenergice

♦ Oximetazolina

Este un agonist adrenergic de sinteză, cu acțiune directă, care stimulează receptorii α_1 și α_2 , la fel ca și Xilometazolina.

Mecanism de acțiune. Oximetazolina acționează prin stimularea directă a receptorilor α de la nivelul vaselor sanguine care irigă mucoasa nazală și conjunctiva, reducând fluxul sanguin și diminuând congestia.

Acțiune farmacodinamică: vasoconstricție locală, la nivelul cavității nazale și globilor oculari

Indicații.

- congestie nazală;
- eritem conjunctival (după înot, purtarea lentilelor de contact, etc.)

Efecte adverse.

- prin absorbție în circulația sistemică poate produce nervozitate, cefalee, insomnii
- senzație de arsură a mucoasei nazale și strănut
- administrarea intranazală pe termen lung, poate produce congestie reactivă și dependență

B. Alfa₁-adrenergice

◆ Fenilefrina

Este un adrenergic de sinteză cu acțiune directă, ce se leagă predominant la nivelul receptorilor α_1 .

Acțiune farmacodinamică.

- acțiune vasoconstrictoare, cu creșterea presiunii arteriale sistolice și diastolice;
- nu acționează la nivelul cordului, dar în administrare parenterală induce bradicardie reflexă;
- la nivelul mucoasei nazale acționează ca decongestionant și produce vasoconstricție;
- la nivelul ochiului produce midriază.

Indicații.

- tratamentul stărilor hipotensive și cuparea episoadelor de tahicardie supraventriculară, în administrare parenterală;
- în administrare topică, ca decongestionant nazal;
- în oftalmologie, sub forma soluțiilor oftalmice pentru obținerea midriazei.

Efecte adverse. Dozele mari pot produce cefalee hipertensivă și aritmii cardiace.

◆ Midodrina

Este un pro-medicament, agonist selectiv al receptorilor α_1 .

Acțiune farmacodinamică.

- acțiune vasoconstrictoare, crește tonicitatea arteriolelor și rezistența periferică;
- efecte reduse asupra inimii, poate produce o slabă bradicardie reflexă.

Indicații.

- hipotensiune arterială (esențială, în convalescență, după naștere sau intervenții chirurgicale);
- tulburări circulatorii în ortostatism;
- incontinență urinară, datorată insuficienței sfincterului vezical;
- tulburări de ejaculare.

Efecte adverse. Aritmii, dureri precordiale, bradicardie, necesitate de micțiuni cu retenție urinară.

Contraindicații. HTA, hipertiroidism, glaucom, insuficiență renală, hipertrofie de prostată.

C. Alfa₂-adrenergice

♦ Clonidina

Este un agonist α_2 , eficace ca antihipertensiv prin acțiune centrală.

Mecanism de acțiune. Stimulează receptorii α_2 adrenergici presinaptici de la nivelul centrilor vasomotori din bulb și hipotalamus, determinând diminuarea tonusului simpatic. Aceasta are drept consecință scăderea rezistenței vasculare periferice, a debitului sistolic și a frecvenței cardiace, cu scăderea tensiunii arteriale sistolice și diastolice.

Indicații.

- HTA, ca monoterapie sau în asociere cu alte antihipertensive, fiind considerat cel mai util reprezentant al antihipertensivelor de a doua linie, deoarece combate eficient creșterea reflexă a tonusului simpatic declanșată de diuretice și vasodilatoare;
- poate fi utilă pentru atenuarea simptomelor sindromului de abstinență la opioide, benzodiazepine sau fumat.

Efecte adverse. Cele mai frecvente sunt: letargie, sedare, constipație, xerostomie, atenuate în general prin continuarea tratamentului sau reducerea dozei.

Este **contraindicată** oprirea bruscă a administrării, pentru a evita hipertensiunea reactivă.

D. Beta-adrenergice

♦ Isoprenalina

Este o catecolamină de sinteză, agonist selectiv al receptorilor β adrenergici.

Noțiuni de farmacocinetică.

- datorită caracterului polar al moleculei, nu se absoarbe la nivel digestiv, calea orală fiind inefficientă;
- după administrare parenterală se elimină rapid din circulație prin recaptare la nivel celular;
- are durată de acțiune scurtă, dar mai lungă decât catecolaminele endogene, rapid recaptate la nivelul terminațiilor adrenergice și mai puțin în alte celule.

Acțiune farmacodinamică.

- efect bronhodilatator intens și de scurtă durată (efect β_2);
- efect cardiostimulator (β_1 adrenergic) cu creșterea forței de contracție a miocardului, a vitezei de conducere atrioventriculare și a frecvenței sinusale;
- crește tensiunea arterială sistolică datorită creșterii frecvenței cardiace și debitului cardiac și scade tensiunea arterială diastolică prin vasodilatație β_2 adrenergică cu scăderea rezistenței vasculare periferice.

Indicații.

- în bronhospasm se administrează inhalator sau sublingual; utilizarea este limitată în prezent datorită eficacității terapeutice superioare a bronhodilatatoarelor β_2 adrenergice, mult mai bine tolerate deoarece nu stimulează cordul;
- în stările de șoc (cardiogen, septic) se administrează pe cale intravenoasă;
- bradicardii excesive, BAV de gradul III.

Efecte adverse. Stimularea excesivă a cordului, cu creșterea consumului de oxigen al miocardului și ischemie miocardică, aritmii, palpitații, tremor al extremităților, agitație psihomotorie, anxietate.

E. Beta₁-adrenergice

♦ Dobutamina

Este o catecolamină de sinteză, cu acțiune directă de agonist al receptorilor β_1 adrenergici.

Noțiuni de farmacocinetică. Este inactivă oral, la fel ca și adrenalina, noradrenalina și dopamina. T_{1/2} la administrarea intravenoasă este scurt, aproximativ 2 minute. Nu difuzează la nivelul SNC.

Acțiune farmacodinamică. Administrată în perfuzie intravenoasă, are efect de stimulare cardiacă cu efecte vasculare minime.

- crește mult forța de contracție a miocardului și mai puțin frecvența cardiacă;
- crește debitul cardiac, cu creșterea consecutivă a fluxului sanguin coronarian;
- necesarul de oxigen al miocardului nu crește semnificativ, avantaj major față de alte medicamente simpatomimetice.

Indicații.

- insuficiență cardiacă congestivă acută pentru creșterea debitului cardiac;
- stări de șoc, în special șocul cardiogen;
- suport inotrop, după intervenții chirurgicale cardiace.

Efecte adverse. Poate determina aritmii, tahicardie, hipertensiune arterială, greață, cefalee. Administrarea prelungită poate duce la instalarea toleranței.

F. Beta₂-adrenergice

Agoniștii receptorilor β₂ adrenergici produc în principal bronhodilatație, reprezentând medicația de primă alegere în tratamentul astmului bronșic (vezi capitolul “Medicația antiastmatică”).

1.2. Simpatomimetice (adrenergice) indirecte

Agoniștii adrenergici cu acțiune indirectă stimulează eliberarea noradrenalinei din terminațiile presinaptice sau inhibă recaptarea noradrenalinei. Ei potențează efectele noradrenalinei endogene, dar nu stimulează direct receptorii postsinaptici.

♦ Amfetamina

Este un simpatomimetic indirect, cu structură chimică foarte asemănătoare noradrenalinei.

Notiuni de farmacocinetică. Având moleculă nepolară, Amfetamina se absoarbe bine din tubul digestiv, persistă o durată mai lungă de timp în organism și străbate cu ușurință bariera hematoencefalică.

Acțiune farmacodinamică.

- la nivelul SNC, crește performanțele unor activități intelectuale prin creșterea excitabilității, menținerea stării de veghe, înlăturarea oboselii;
- la nivelul musculaturii striate determină creșterea forței de contracție și a duratei efortului fizic, cu înlăturarea senzației de oboseală fizică;
- scăderea apetitului;
- crește presiunea sanguină prin stimularea receptorilor α_1 vasculari și a receptorilor β cardiaci.

Indicații. Este puțin folosit terapeutic, alături de derivații săi, dextroamfetamina și metilfenidatul.

- tratamentul hiperreactivității și a deficitului de atenție la copii (ADHD);
- narcolepsie;
- tulburări de apetit;
- ilegal, se utilizează în scop de dopaj la sportivi, precum și în toxicomania de stradă.

Efecte adverse.

- pe termen lung, efectul stimulant este înlocuit de o stare de epuizare fizică și psihică, tremurături;
- scădere în greutate;
- la doze mari, efecte psihotoxice: anxietate, stări euforice pseudomaniacale, halucinații, delir;
- toxicomanie și dependență;
- reacții adverse periferice adrenergice asemănătoare adrenalinei, caracteristice tuturor simpatomimeticelor neselective.

♦ **Cocaina**

Este un anestezic local care împiedică recaptarea catecolaminelor din fanta sinaptică în terminația adrenergică. Ca urmare, noradrenalina se acumulează în spațiul sinaptic, cu intensificarea activității simpatice, ceea ce face ca dozele mici de catecolamine să aibă efecte mult mai puternice la persoane care consumă cocaină. Efectele sale asupra SNC au făcut din cocaină un drog utilizat în toxicomania de stradă.

1.3. Simpatomimetice (adrenergice) mixte

Medicamentele cu acțiune mixtă induc eliberarea de norepinefrină din terminațiile presinaptice și activează receptorii adrenergici de pe membranele postsinaptice.

◆ Efedrina

Este un alcaloid natural, obținut în prezent prin sinteză.

Mecanism de acțiune. Efedrina eliberează noradrenalina stocată în terminațiile nervoase, dar stimulează și direct receptorii α și β .

Acțiune farmacodinamică. Administrată oral sau injectabil, are efecte similare adrenalinei, dar de intensitate mai mică și durată mai lungă, la care se adaugă efecte asupra SNC.

- crește presiunea sistolică și diastolică prin vasoconstricție și stimulare cardiacă;
- efect bronhodilatator, fiind folosită în trecut pentru profilaxia crizelor de astm;
- decongestionant al mucoasei nazale;
- stimulant ușor al SNC, producând creșterea excitabilității, reducerea oboselii, ameliorarea performanțelor atletice.

Indicații.

- hipotensiunea indusă de anestezia generală, rahianestezie sau anestezie peridurală;
- local, se folosește ca decongestionant al mucoasei nazale, în rinite.

Efecte adverse. HTA, tahicardie, palpitații, anxietate, insomnie, iritabilitate, tahifilaxie.

◆ Pseudoefedrina și Nafazolina

Deși au aceleași acțiuni ca și adrenalina, dar de intensitate mai mică și durată mai lungă, principala lor utilizare terapeutică la ora actuală o reprezintă decongestionarea mucoasei nazale în diferite afecțiuni ORL, când se administrează local, sub formă de picături nazale (erine). Efectul este rapid și intens, dar administrarea repetată la intervale scurte de timp poate produce tahifilaxie, probabil prin epuizarea depozitelor de catecolamine.

2. Simpatolitice

Antagoniștii adrenergici sau blocantele adrenergice acționează prin atașare reversibilă sau ireversibilă la receptori, împiedicând activarea acestora de către catecolaminele endogene.

Clasificare:

La fel ca agoniștii, antagoniștii adrenergici sunt clasificați în funcție de afinitățile lor relative pentru receptorii α și β din sistemul nervos periferic.

1. Simpatolitice directe:

- A. α - blocante (antagoniști ai adrenoceptorilor α) :
 - a. neselective: Fenoxibenzamina, Tolazolina, Fentolamina;
 - b. α_1 – selective: Prazosin, Terazosin, Doxazosin, Tamsulosin, Alfuzosin;
 - c. alcaloizii de secară cornută: Ergotoxina, Dihidroergotoxina, Ergotamina, Dihidroergotamina, Ergometrina, Metilergometrina, Metisergida.
- B. β – blocante (antagoniști ai adrenoceptorilor):
 - a. neselective: Propranolol, Carvedilol, Sotalol, Timolol, Oxprenolol, Labetalol, Pindolol;
 - b. β_1 selective (cardioselective): Metoprolol, Atenolol, Bisoprolol, Betaxolol, Acebutolol, Celiprolol, Nebivolol;
- 2. Simpatolitice indirecte: Rezerpina, Guanetidina, Metildopa

2.1. Simpatolitice directe

Simpatoliticele directe au afinitate față de receptorii adrenergici pe care îi blochează, fără să prezinte activitate intrinsecă. Ele împiedică efectul atât al simpatomimeticelor directe, cât și indirecte.

2.1.1. Alfa-blocante

A. Alfa- blocante neselective

Aceste medicamente blochează neselectiv atât receptorii α_1 , cât și receptorii α_2 .

♦ Fenoxibenzamina

Mecanism de acțiune. Realizează o legătură covalentă ireversibilă cu receptorii α adrenergici (antagonism necompetitiv). Refacerea capacității de răspuns la agoniștii adrenergici se realizează prin sinteza de noi receptori, care durează o zi sau mai mult. Blocada α se instalează în câteva ore de la injectare și efectul persistă aproximativ 24 de ore după o singură administrare.

Acțiune farmacodinamică.

- atenuarea vasoconstricției produsă de catecolaminele endogene;
- scăderea rezistenței vasculare periferice;
- tahicardie reflexă;
- creșterea debitului cardiac (prin blocarea receptorilor α_2 presinaptici); de aceea este ineficace în tratamentul HTA și nu se mai folosește în acest scop.
- inversarea efectelor adrenalinei; efectul vasoconstrictor al adrenalinei este oprit, dar dilatația altor paturi vasculare nu (efect β), deci în prezența fenoxibenzaminei presiunea sanguină scade după administrare de adrenalină.

Indicații.

- feocromocitom, tumoră ce secretă catecolamine; se administrează preoperator pentru prevenirea unei crize hipertensive, declanșată de manipularea țesutului tumoral sau când tumora este inoperabilă;
- sindrom Raynaud;

- degerături, acrocianoză.

Efecte adverse. Hipotensiune posturală, tahicardie reflexă, greață și vărsături.

♦ Fentolamina

Noțiuni de farmacocinetică. Biodisponibilitate per os redusă, biotransformare în proporție crescută la primul pasaj hepatic.

Mecanism de acțiune. Produce blocarea competitivă a receptorilor α_1 și α_2 . Efectul durează aproximativ 4 ore după o singură administrare.

Acțiune farmacodinamică.

- scăderea rezistenței vasculare periferice
- vasodilatație și hipotensiune arterială
- stimulare cardiacă și tahicardie reflexă, mediate de reflexul baroreceptor și de blocarea receptorilor α_2 ai nervilor simpatici cardiaci
- inversarea efectelor adrenalinei

Indicații.

- feocromocitom, în scop diagnostic sau ca tratament preoperator, pe termen scurt
- local, pentru prevenirea necrozei dermice și extravazării provocate de injectarea noradrenalinei
- tratamentul crizei hipertensive declanșate de oprirea bruscă a administrării Clonidinei

Efecte adverse.

- la administrare i.v.: stimulare cardiacă, ce poate provoca tahicardie, aritmii și dureri anginoase;
- la administrare orală: tahicardie, congestie nazală, cefalee.

♦ Tolazolina

Noțiuni de farmacocinetică. Biodisponibilitate per os mare, biotransformare redusă la primul pasaj hepatic.

Mecanism de acțiune. Ca și Fentolamina, Tolazolina se leagă reversibil de receptorii α -adrenergici.

Acțiune farmacodinamică.

- arteriolodilatație generală intensă;

- acțiune parasimpatomimetică și histaminergică, cu efect proulcerigen pronunțat.

Indicații.

- tulburări circulatorii periferice spastice;
- insuficiență circulatorie periferică;
- ocluzie arterială acută;
- feocromocitom, crize mari, în asociere cu propranolol.

Efecte adverse. Digestive, de tip parasimpatomimetic și histaminergic: hiperaciditate gastrică, pirozis, dureri epigastrice.

Contraindicații. Gastrită și ulcer gastro-duodenal.

B. Blocante α_1 - selective

♦ Prazosin, Terazosin, Doxazosin

Mecanism de acțiune. Sunt blocați selectivi competitivi ai receptorilor α_1 . Dintre cele trei medicamente, Doxazosinul are durata cea mai lungă de acțiune.

Acțiune farmacodinamică.

- scad rezistența vasculară periferică și reduc presiunea arterială prin relaxarea musculaturii netede arteriale și venoase;
- reduc presarcina și postsarcina, cu creșterea debitului cardiac și scăderea congestiei pulmonare;
- ameliorează profilul lipidic și metabolismul glucozei la pacienții hipertensivi.

Indicații.

- tratamentul hipertensiunii arteriale;
- tratamentul insuficienței cardiace congestive, dar nu s-a demonstrat prelungirea speranței de viață la acești pacienți.

Efecte adverse.

- hipotensiune ortostatică la primele doze, motiv pentru care se recomandă începerea tratamentului cu doze mici, care se cresc progresiv;
- nu produc tahicardie reflexă ca și α - blocantele neselective;
- amețeli, cefalee, somnolență.

Interacțiuni medicamentoase. Asocierea în tratamentul HTA cu un diuretic sau un β – blocant are efect aditiv, necesitând scăderea dozei de Prazosin.

♦ Tamsulosin, Alfuzosin

Mecanism de acțiune. Blochează cu mult mai mare selectivitate receptorii α_{1A} și α_{1D} . La nivelul fibrelor musculare netede ale prostatei există receptori α_{1A} .

Acțiune farmacodinamică.

- reduc tonusul musculaturii netede a colului vezical și prostatei, ameliorând fluxul urinar;
- tensiunea arterială este puțin influențată, deoarece la nivelul vaselor de sânge predomină receptorii α_{1B} .

Indicații: tratamentul hipertrofiei benigne de prostată, reducând volumul prostatei.

Efecte adverse. Efectele sistemice sunt reduse, comparativ cu Prazosinul. Pot produce efecte locale, constând în afectarea ejaculării.

C. Alcaloizii de secară cornută

Sunt alcaloizi produși de *Claviceps purpurea* (cornul secarei sau ergot) și primele medicamente despre care se știe că blochează receptorii α adrenergici, fiind incluse în categoria adrenoliticelor. De fapt, deși asemănători din punct de vedere al structurii chimice, alcaloizii de secară cornută au efecte farmacologice și utilizări terapeutice foarte diferite: unii au efect α – adrenolitic predominant, alții se comportă ca agoniști parțiali ai receptorilor α – adrenergici, alții au proprietăți serotoninergice sau dopaminergice.

Acțiune farmacodinamică și mecanism de acțiune.

- vasoconstricție în special în teritoriul carotidian prin mecanism α -adrenomimetic predominant (ergotamina, dihidroergotamina, metiserghida);

- vasodilatație prin mecanism α -adrenolitic predominant (ergotoxina, dihidroergotoxina);
- stimularea contractilității uterine (efect ocitocic) prin mecanism α_1 – adrenergic predominant (ergometrina, metilergometrina).

Indicații.

- tratamentul migrenei (ergotamina, dihidroergotamina, metisergida) în asociere cu cafeina în diferite preparate antimigrenoase;
- tratamentul ischemiei cerebrale și periferice (ergotoxina, dihidroergotoxina);
- metroragie postpartum sau postabortum (ergometrina, metilergometrina).

2.1.2. Beta-blocantele

Sunt medicamente care blochează specific receptorii β adrenergici.

Acțiune farmacodinamică și mecanism de acțiune

- efectul antihipertensiv se datorează blocării receptorilor β_1 cardiaci, cu reducerea debitului cardiac pe de o parte, cât și acțiunii de inhibare a sistemului renină-angiotensină-aldosteron cu scăderea rezistenței periferice și a volumului sangvin;
- efectul antiischemic se datorează îmbunătățirii circulației coronariene prin creșterea duratei perfuziei diastolice, îmbunătățirea raportului cerere-ofertă, stabilizarea membranelor celulare, îmbunătățirea disocierii oxigenului de pe hemoglobină și inhibarea agregării plachetare;
- efectul antiaritmie apare prin încetinirea depolarizării spontane, cu prelungirea ciclului nodului sinusal, a conducerii atrio-ventriculare și a perioadei refractare atrio-ventriculare;
- efectul metabolic se manifestă prin inhibarea lipolizei și glicogenolizei hepatice, creșterea VLDL și reducerea HDL colesterolului;
- efectul antiglaucomatos al unor betablocante (Timolol) se datorează reducerii secreției umorii apoase, cu scăderea presiunii intraoculare crescute;

- efectul anxiolitic, cu reducerea tremorului și a manifestărilor vegetative ale emoțiilor, este observat în special în cazul betablocantelor liposolubile (Propranolol), care pătrund bine în SNC

Studiul beta-blocantelor va fi reluat în capitolul rezervat medicației aparatului cardio-vascular.

2.2. Simpatolitice indirecte

Sunt medicamente care acționează prin blocarea eliberării noradrenalinei în fanta sinaptică sau a recaptării neurotransmițătorului în terminațiile adrenergice. În prezent sunt rar folosite în tratamentul HTA, numai ca medicație de a doua linie, datorită apariției unor medicamente noi, mai eficiente și cu efecte adverse mai reduse.

♦ Rezerpina

Este un alcaloid natural, de origine vegetală.

Mecanism de acțiune. Rezerpina blochează recaptarea și depozitarea catecolaminelor în veziculele de depozit, cu depleție de noradrenalină, dopamină și serotonină la nivelul neuronilor centrali și periferici. Debutul acțiunii este lent, durata de acțiune lungă și persistă mai multe zile după oprirea administrării.

Acțiune farmacodinamică.

- efect antihipertensiv moderat, datorat reducerii tonusului adrenergic și scăderii consecutive a rezistenței vasculare periferice și debitului cardiac;
- efect neuroleptic, cu diminuarea activității psiho-motorii, a agresivității.

Indicații.

- tratamentul hipertensiunii arteriale ușoare sau moderate;
- psihoze.

Efecte adverse:

- centrale: sedare, sindrom depresiv, tulburări extrapiramidale (prin diminuarea depozitelor de NA, dopamină și serotonină la nivelul SNC);
- SNV: bradicardie accentuată, hipotensiune ortostatică, sindrom diareic;
- metabolice: deprimare tiroidiană, amenoree, retenție hidrosalină.

♦ Guanetidina

Este un blocant al transmisiei sinaptice la nivelul terminațiilor simpaticice periferice.

Mecanism de acțiune. Guanetidina pătrunde în terminațiile simpaticice, se concentrează în vezicule și se substituie noradrenalinei.

Acțiune farmacodinamică: acțiune antihipertensivă

Indicații: antihipertensiv de rezervă, utilizat limitat, în forme medii sau severe, rezistente la alte tratamente.

Efecte adverse: hipotensiune accentuată ortostatică, retenție hidrosalină, impotență.

♦ Metildopa

Mecanism de acțiune. Este biotransformată la α - metildopamină și apoi la α - metilnoradrenalină, fals mediator chimic care la nivelul SNC funcționează ca agonist α_2 – presinaptic, inducând efect simpatolitic central; prin acest mecanism reduce depozitele de noradrenalină.

Acțiune farmacodinamică: acțiune antihipertensivă

Indicații.

- HTA ușoară (monoterapie) sau HTA severă (în asociere);
- HTA de sarcină (pentru că nu trece prin placentă).

Efecte adverse.

- efecte deprimante SNC, cu somnolență în primele zile;
- efecte toxice hepatice