

Medicația sistemului adrenergic

Sistemul adrenergic are două componente:

- nervoasă
- endocrină.

Componenta nervoasă:

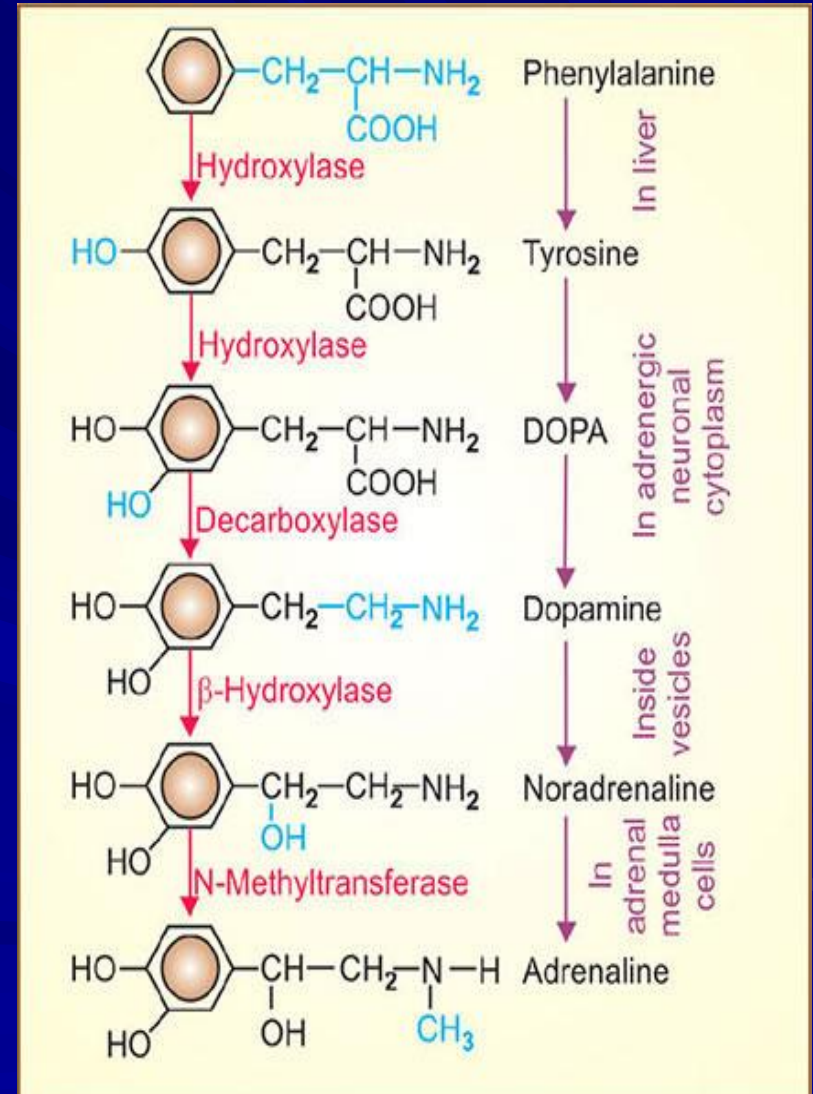
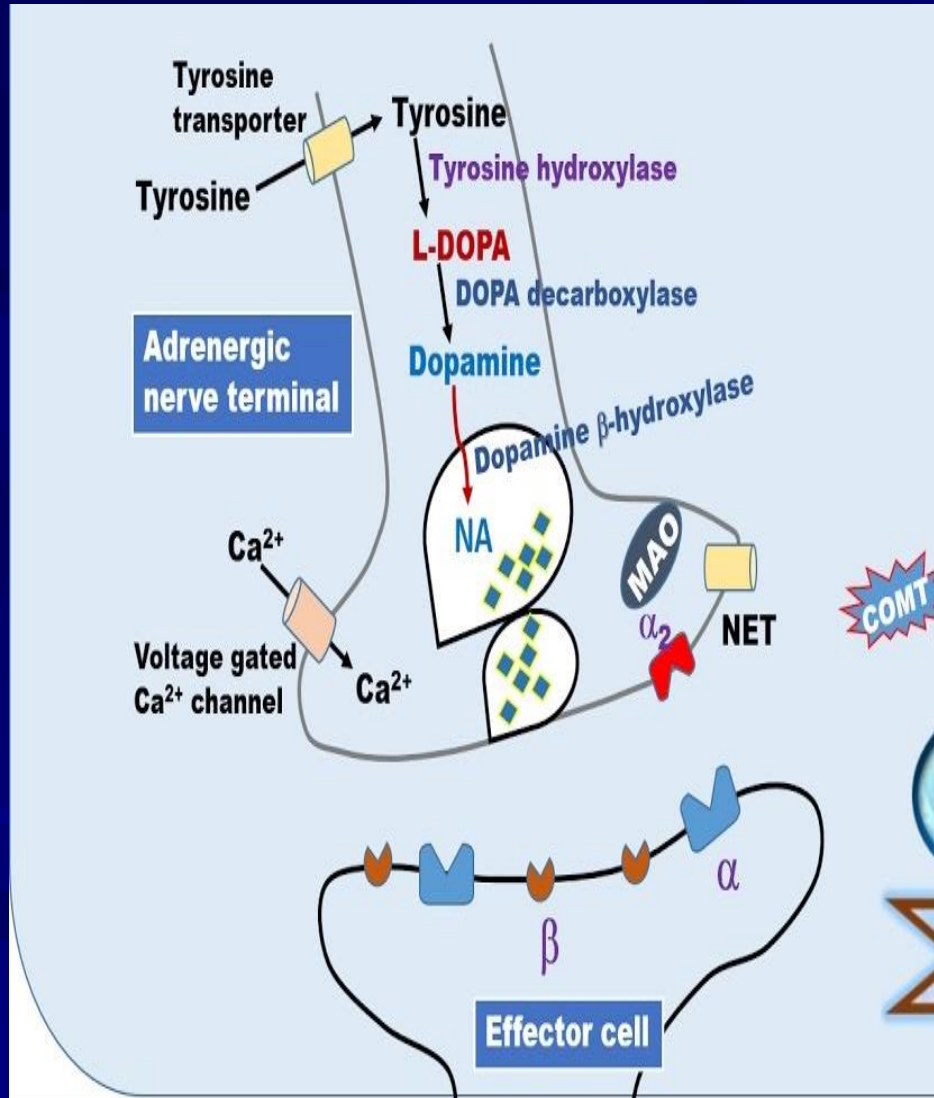
-neuroni și sinapse cu neuromediator:

-**NA** (noradrenalina) eliberată în sinapse simpatice periferice și unele din SNC

-**A** (adrenalina) eliberată în sinapse neuronale din SNC

Componenta endocrină - medulosuprarenala care secretă în sânge **A** (80%) și **NA** (20%)

Transmisia adrenergica



Receptorii adrenergici

- In fanta sinaptică NA și A se fixează pe
- receptorii adrenergici, structuri macromol. proteice specifice situate pe membranele postsinaptică și presinaptică.

Receptorii adrenergici se clasifică în:

- **receptori alfa-adrenergici** ($\alpha_{1(A, B, D)}$, $\alpha_{2(A, B, C)}$)
- **receptori beta-adrenergici** (β_1 , β_2 , β_3).

Receptorii adrenergici

Tip de receptor	țesut	Efectul activării receptorului
alfa₁	musculatura netedă vasculară (inervată)	contracție (piele, viscere), creșterea rezistenței periferice și a tensiunii arteriale
	mușchi dilatator pupilar	contracție (midriază)
	mușchi pilomotori	contracție (piloerecție)
alfa₂	adrenoreceptori postsinaptici din SNC	efecte multiple
	trombocite	agregare
	terminații nervoase adrenergice și colinergice	inhibiția eliberării mediatorului
	anumiți mușchi netezi vasculari	contracție
	adipocite	inhibiția lipolizei
	pancreas endocrin	inhibiția eliberării de insulină
beta₁	cord	creșterea inotropismului și cronotropismului
beta₂	mușchi neted căi respiratorii, uter, vascular	relaxare
	mușchi striati	crește captarea potasiului glicogenoliză
	ficat (om)	glicogenoliză
	metabolism	hiperglicemie
beta₃	adipocite	crește lipoliza
D₁	mușchi netezi	dilatația vaselor renale
D₂	terminații nervoase	modularea eliberării mediatorului

Clasificarea adrenomimeticeleor

-adrenomimetice (mecanism direct) – după denervarea chirurgicală sau farmacologică prin rezerpină efectul lor crește.

-neurosimpatomimetice (mecanism indirect) – după denervarea chirurgicală sau farmacologică efectul dispare (**neurosimpatomimetice indirecte** ca tiramină) sau diminuează (**neurosimpatomimetice mixte** ca efedrină).

În funcție de **selectivitatea pentru receptori** adrenomimeticele se clasifică în:

- alfa și beta-adrenomimetice** (neselective): adrenalina, efedrina etc;
- alfa-adrenomimetice** (neselective): noradrenalina, nafazolina, xilometazolina, etc;
- alfa₁-adrenomimetice**: fenilefrina, metoxamina;
- alfa₂-adrenomimetice**: agonist presinaptic central, cu efect simpatolitic periferic: clonidina;
- beta-adrenomimetice** (neselective): izoprenalina;
- beta₁-adrenomimetice**: la nivel cardiac dobutamina, prenalterol;
- beta₂-adrenomimetice**:
 - bametán, isoxuprina, bufenina - **vasodilatatoare periferice**;
 - terbutalina, salbutamol, fenoterol, salmeterol, formoterol - **bronhodilatatoare**;
 - izoxuprina, terbutalina, ritodrin - **tocolitice**;

Clasificarea neurosimpatomimeticeleor

■ Neurosimpatomimetice se clasifică după mecanismul intim de acțiune:

■ **-neurosimpatomimetice tip amfetamină** – pătrund în terminațiile adrenergice și deplasează NA, favorizând eliberarea sa în fanta sinaptică: amfetamine, tiramina

■ **-neurosimpatomimetice tip cocaină** – inhibă recaptarea noradrenalinei din fanta sinaptică, crescând astfel concentrația sa în fantă: cocaina și antidepressivele triciclice.

Adrenoblocante, Neurosimpatolitice

- **Adrenoblocantele** se clasifică în:

- **-alfa-adrenoblocante**

- **neselective** – fenoxibenzamina, tolazolina, fentolamina,

- **alfa₁** – adrenoblocante selective – prazosin, dexazosin,

- **-beta – adrenoblocante**

- **neselective** – propranolol,

- **beta₁** – adrenoblocante selective – atenolol.

- **Neurosimpatolitice** – pătrund în terminațiile simpatice

- și golesc veziculele presinaptice de catecolamine:

- guanetidina,

- rezerpina.

Alfa-adrenomimetice directe neselective

Noradrenalina

Indicatii

- -*insuficiență circulatorie acută* de tip hipoton, colaps vascular,
-se asociază în concentrații foarte mici (1/100.000 – 1/200.000) anestezicelor locale pentru creșterea duratei anesteziei locale.
- **Farmacografie**
Perfuzie i.v. în venele mari diluată în soluție de glucoză 5% (1 fiolă de 1 ml soluție 2‰ în 1000 ml).
Ritmul perfuziei este în funcție de gravitatea colapsului, în medie 2 – 4 μg (10-20 picături)/minut. El se reduce treptat la întrerupere pentru evitarea fenomenului de rebound, cu hipotensiune arterială intensă.
- **Contraindicații**
-HTA, ateroscleroză, insuficiență circulatorie acută de tip hiperton, cardiopatie ischemică,
-aritmii cardiace: risc crescut la asocierea cu digitalice, anestezice generale (halotan, ciclopropan)
și la hipertiroidieni,
-sarcină.
- **Interacțiuni medicamentoase**
 - -potențarea efectului vasopresor prin antidepresive triciclice, IMAO, neurosimpatolitice,
 - -crește excitabilitatea miocardică cu risc de fibrilație ventriculară la asocierea cu anestezice generale (halogenate, ciclopropan), digitalice, chinidină.
 - În perfuzia cu NA nu se asociază alte medicamente datorită incompatibilităților.

Alfa-adrenomimetice directe neselective

NORADRENALINA fiole 2%

Diagnostic: Hipotensiune arteriala acuta

Rp./ Noradrenalina

Fiole II

D.S. inj. pev, 1 fiola dizolvata in 250 ml ser glucozat 5% , cu un ritm de 10 pic./minut



Alfa1-adrenomimetice

■ Fenilefrina (Neosinefrina)

Structură asemănătoare adrenalinei, fără hidroxil în poziția 4. Adrenomimetic α_1 selectiv.

Efect vasoconstrictor mai prelungit decât la NA. Nu este inactivată de COMT. Este indicată ca vasoconstrictor general în hipotensiunea arterială după rahianestezie. Local se poate utiliza ca decongestionant nazal, midriatic. În picături oftalmice pentru localizarea leziunii în sindromul Horner.

■ Metoxamina

■ Agonist α_1 -adrenergic relativ specific.

Efect vasoconstrictor mai prelungit, cu creșterea rezistenței vasculare periferice și a presiunii sanguine, bradicardie reflexă. Se administrează i.v. în stările hipotensive. În trecut s-a folosit și în crize de tahicardie paroxistică atrială. Astăzi se preferă verapamilul, adenzina sau cardioversiunea.

■ Midodrina

Este un promedicament ce este hidrolizat în desglimidodrină, un agonist α_1 selectiv. Se utilizează în hipotensiunea ortostatică dată de insuficiența sistemului nervos vegetativ.

■ Metaraminol

Este un alfa-adrenomimetic direct, având și o acțiune indirectă, mai slabă, de eliberare a NA. Se utilizează în stările hipotensive după intervenții chirurgicale, rahianestezie.

■ Mefentermina

Adrenomimetic mixt cu acțiune α_1 -adrenomimetică directă și mecanism indirect. Crește presiunea arterială mai ales diastolică prin creșterea rezistenței vasculare periferice. Ritmul cardiac este modificat variabil în funcție de tonusul vagal.

Stimulează SNC, poate da aritmii și HTA.

Se utilizează în hipotensiunea arterială postrahianestezie.

■ Etilefrina

Acțiune vasoconstrictoare alfa-adrenergică și stimulantă miocardică beta-adrenergică. Oral în stările hipotensive cronice și în hipotensiunea ortostatică. Injectabil i.v. în forme mai severe de hipotensiune arterială ■

Alfa-adrenomimetice utilizate local

■ Xilometazolina, oximetazolina

Sunt utilizate ca decongestionante nazale datorită acțiunii vasoconstrictoare prin mecanism alfa-adrenergic la nivelul mucoasei nazale după aplicarea locală.

La doze mari oximetazolina aplicată nazal poate da hipotensiune arterială probabil prin mecanism clonidin – like. Oximetazolina are afinitate semnificativă pentru receptorii α_{2A} .

■ Nafazolina

Adrenomimetic alfa și beta, cu predominanță alfa-adrenergică și mecanism mixt, direct și mai ales indirect.

Se aplică local ca decongestionant al mucoaselor nazale și conjunctivale prin vasoconstricție (Rinofug, Proculin). Prin administrarea continuă peste o săptămână se instalează tahifilaxia.

Nu se administrează sub 2 ani deoarece prin absorbție poate da efecte centrale.

NAFAZOLINA SOLUTIE 0.1%

Diagnostic: Rinoree

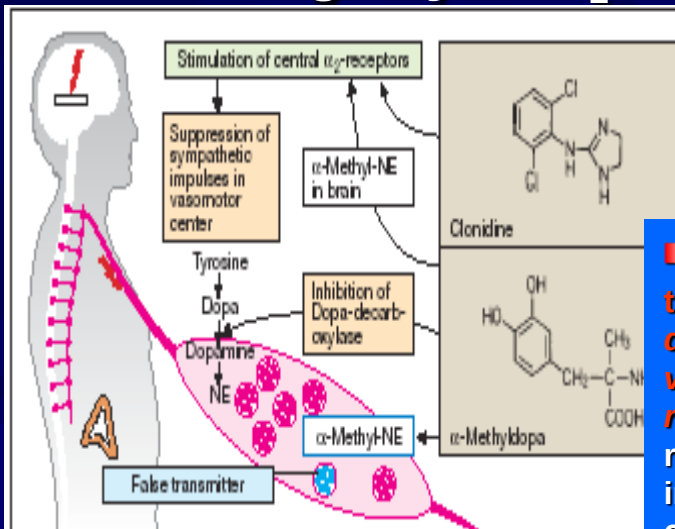
Rp/Nafazolina 0,1%

Flacon I

D.S. Extern, instilatii intranazale, 1picx3/zi in fiecare nara



Agoniști alfa₂-adrenergici selectivi cu acțiune centrală



Sunt utilizați în tratamentul **hipertensiunii arteriale**. Eficiența ca agenți antihipertensivi pare surprinzătoare pentru că multe vase conțin receptori alfa₂-adrenergici postsynaptic a căror stimulare determină vasoconstricție.

■ Clonidina **stimulează receptorii alfa₂-adrenergici la nivelul nucleului tractului solitar din bulb** (care funcționează ca centru vasomotor) cu **diminuarea consecutivă a tonusului simpatic periferic și favorizarea reflexelor vagale cardio-inhibitorii**. Este posibil ca acțiunea să se exercite mai ales pe **receptorii alfa₂ presinaptici** cu scăderea eliberării de NA spre locuri receptoare relevante. Clonidina poate acționa și **pe receptori localizați postsinaptic** inhibând activitatea unor neuroni specifici. Derivații imidazolinici, din grupul cărora face parte și clonidina, acționează **pe receptori imidazolinici I₁ de la nivelul măduvei rostrale ventrolaterale**, zonă considerată calea comună finală a efluxului vasomotor simpatic. Prin **scăderea tonusului simpatic periferic nivelul plasmatic al catecolaminelor scade**. În plus prin stimularea receptorilor **alfa₂ presinaptici periferici scade eliberarea de catecolamine din terminațiile adrenergice periferice**. Clonidina este un **agonist parțial** deoarece blochează efectul vasopresor al altor alfa-agoniști.

■ Indicații terapeutice și doze

Clonidina se utilizează în hipertensiunea arterială medie și severă. Dozele uzuale 0,1 – 0,3 mg de 2 ori pe zi. Doza maximă 1,2 mg pe zi. Se administrează de obicei oral. Se **asociază obligatoriu cu un diuretic** pentru a preveni retenția hidrosalină. Preparatul de clonidină **transdermic** produce scăderea presiunii sangvine pentru 7 zile după o singură aplicare. Efectele sedative sunt mai reduse după aplicarea transdermică, dar apar reacții locale pe piele.

■ Alte utilizări:

- în unele cazuri de **neuropatie diabetică**. Prin stimularea receptorilor alfa₂-adrenergici din tubul digestiv crește absorbția de NaCl și apă, scade secreția de bicarbonat;
- pentru prevenirea efectelor adverse simpatice în cazul **sindromului de întrerupere la narcotice, alcool etilic, tutun, morfină**;
- glaucom primar cronic**, de elecție la hipertensivi (**apraclonidina, brimonidina** sunt medicamente înrudite folosite în acest scop);
- scad producerea de umoare poasă; ! cresc drenajul
- pentru **analgezie postoperatorie** prin administrare perimedulară în doză de 0,15 mg în asocieră cu un opiaceu și un anestezic local; dureri cronice din cancer, durere neuropatică.

Clonidina



Efecte adverse

- uscăciunea gurii, sedare, dependente de doză,
- disfuncție sexuală,
- hipotensiune arterială uneori,
- întreruperea bruscă a unui tratament prelungit poate declanșa o criză hipertensivă severă dată de creșterea activității simpatice. Bolnavul devine nervos, tahicardic, acuză cefalee, transpirații după omiterea a 1 – 2 doze.

Intreruperea tratamentului se poate face scăzând lent doza. Dacă apare criza de hipertensiune se reia administrarea.



Interacțiuni medicamentoase

- sinergism pentru efectul antihipertensiv la asocierea cu diuretice, hidralazină;
- contraindicată asocierea cu beta-blocante → HTA paradoxală;**
- alfa-adrenoblocantele, antidepresivele triciclice antagonizează efectul anti-hipertensiv al clonidinei;
- prudență la asocierea cu digitalicele datorită bradicardiei intense;
- evitarea băuturilor alcoolice (efect deprimant central sinergic).

Metildopa (L- α -metil-dihidroxifenilalanină)

Este un **analog al L-dopa** care este convertit în α -metildopamină și apoi în **α -metilnoradrenalină**. Aceasta este stocată în veziculele presinaptice în locul NA. Acțiunea antihipertensivă a metildopei este dată de o **stimulare alfa-adrenergică centrală prin α -metilnoradrenalină sau α -dopamină, falși neurotransmițători**. Acest mecanism este confirmat prin faptul că antagoniști α_2 -adrenergici

administrați central, intraventricular, la animal, antagonizează efectul antihipertensiv al metildopei.

Inhibitori ai dopadecarboxilazei anulează de asemenea efectul antihipertensiv al metildopei demonstrând necesitatea metabolizării promedicamentului pentru realizarea acțiunii.

- **Alfa-metilnoradrenalina stimulează receptorii α_2 localizați presinaptic cât și unii receptori postsinaptici la nivelul nucleului tractului solitar din bulb cu scăderea tonusului simpatic periferic și efect antihipertensiv.**
- **Scade rezistența vasculară periferică** și reduce variabil frecvența și debitul cardiac. Rezistența vasculară renală scade. Multe reflexe cardiovasculare sunt păstrate. Produce o scădere slabă a secreției de renină. Există o tendință de creștere compensatorie a volemiei.
- După o doză orală **efectul maxim antihipertensiv se produce în 4 – 6 ore și persista 24 ore.**

■ **Utilizări terapeutice** Metildopa se utilizează în HTA medie spre moderat severă. Doza orală este de 0,5 – 2 g pe zi în 1 – 3 prize.

■ **Efecte adverse**

- SNC: sedare, mai ales la începutul tratamentului, scăderea puterii de concentrare, depresie, coșmaruri, vertij, fenomene extrapiramidale,
- secreție de prolactină cu lactație la ambele sexe, probabil prin inhibiție pe mecanismul dopaminergic la nivelul hipotalamusului,
- test Coombs pozitiv la 10 – 20% din bolnavi,
- rar anemie hemolitică, hepatită, febră medicamentoasă.

■ **Contraindicații**

- stare depresivă, ateroscleroză cerebrală avansată, ciroză, alergie specifică la medicament.

Agoniști alfa₂-adrenergici selectivi cu acțiune centrală

METILDOPA CPR. 250 mg. Se administrează maxim 3 - 4 g/zi.

Diagnostic: HTA

Rp/Metildopa 0.250g

cpr. Nr. CXX

D.S. Intern, 1cpr. X 4/zi



Adrenomimetice cu efecte alfa- și beta-adrenergice

Adrenalina (epinefrina)

■ Indicații terapeutice limitate

- **-șocul anafilactic** este principala indicație terapeutică i.v.,
 - s.c. sau inhalator în crize severe de astm; durata efectului 1 – 3 ore,
 - glaucom cu unghi deschis în soluție 1 - 2% în sacul conjunctival de 1 – 2 ori/zi. **Dipivefrinul** este o formă de promedicament produs prin esterificarea A cu acid pivalic. Esterul ușurează penetrarea în camera anterioară a ochiului; aici este eliberată A prin hidroliză,
 - aplicații locale ca decongestionant și hemostatic la nivelul unor mucoase (epistaxis, plăgi, extracții dentare, intervenții ORL), pe zone sângerânde,
 - se asociază în cantități foarte mici (1/100.000 – 1/200.000) anestezicelor locale pentru prelungirea anesteziei locale,
 - intracardiac în stop cardiac.**

■ Doze

- Adrenalina se utilizează în concentrații 1/1.000 și 1/10.000. Uzual se injectează s.c. 0,3 – 0,5 mg, la nevoie se poate administra și sublingual 1 mg. În formele moderat-severe de șoc anafilactic i.m. 0,5 – 1 mg, repetând eventual, fără a depăși 2 mg în 5 minute. În situații de urgență și în afara factorilor de risc se injectează i.v. 0,1 – 0,3 mg în 10 ml ser fiziologic, repetând eventual doza după 5 – 15 minute. În administrarea inhalatorie se folosesc concentrație 1%. Există și preparate de aerosoli dozate, care eliberează 0,16 µg pentru un puf.

■ Contraindicații

- aritmii cardiace,
- tahicardie peste 140 /minut,
- hipertensiune arterială severă,
- local în glaucom cu unghi închis.

Adrenomimetice cu efecte alfa- și beta-adrenergice

ADRENALINA fiole 1‰(1mg/1ml)

Diagnostic: Criza severa de astm bronic

Rp/ADRENALINA 0,001g

Fiole nr III

D.S. inj sc ½ fiola repetata la nevoie



Efedrină

Indicații terapeutice actualmente sunt reduse. S-a utilizat ca:

- ca vasoconstrictor general în hipotensiune cronică și posturală,
- ca vasoconstrictor local în rinite pentru decongestionarea mucoasei soluție 1%,
- ca stimulator cardiac în bloc cardiac (sindrom Adams-Stokes),
- ca midriatic în oftalmologie,
- ca bronhodilatator în tratamentul de fond al astmului bronșic,
- ca stimulator SNC în supradozarea cu deprimare SNC, narcolepsie.
- incontinență urinară de stres la femeie.

■ **Se administrează** oral, s.c., i.m., pentru acțiuni sistemice și local intranazal sau în sacul conjunctival. Preparatul Picnaz conține efedrină. Doza 25 – 50 mg de 3 – 4 ori pe zi. Pseudoefedrina, unul din cei patru enantiomeri ai efedrinei, este folosită în mixturi decongestionante.

Reacții adverse asemănătoare adrenalinei. Excitația SNC mai puternică (anxietate, agitație, tremor, insomnie).

■ **Contraindicații** comune A.

■ **Interacțiuni medicamentoase**

■ Alcalinizarea urinei prin acetazolamidă, perfuzii cu alcalinizate diminuează eliminarea urinară și crește toxicitatea efedrinei.

■ Administrată repetat la intervale scurte de timp produce **tahifilaxie**.

Alfa- beta-adrenomimetice cu mecanism mixt

EFEDRINA CPR 50MG SI SOLUTIE PENTRU ADMINISTRARE LOCALA

Diagnostic: Bloc AV gradul 3

Rp/Efedrina 0.05g

cpr. nr. XC

D.S. Int. 1 cpr. x 3/zi

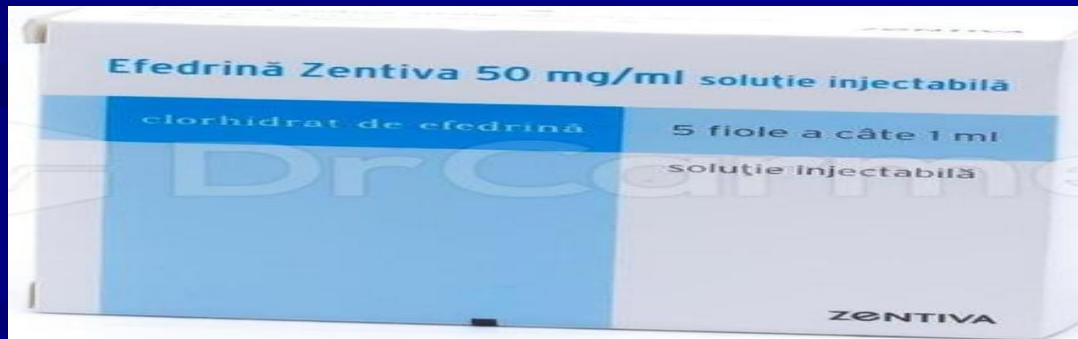


Diagnostic: Rinoree

Rp/ Efedrina sol. 1%

Flacon nr . I

D.S. Extern, instilatii intranazale 1pic x3/zi in fiecare nara



Neurosimpatomimetice

■ Cocaina

Mecanismul său de acțiune constă în blocarea recaptării noradrenalinei.

■ Amfetaminele

Amfetamina este beta-fenil izopropilamină, substanță simpato-adrenergică cu efecte predominant stimulante asupra sistemului nervos central. Prezintă concomitent efecte alfa și beta-adrenergice, realizate prin creșterea eliberării de noradrenalină, efect inhibitor asupra MAO și prin efecte agoniste directe asupra receptorilor adrenergici și serotoninergici.

La nivel central, efectul de eliberare se exercită și asupra dopaminei.

Beta-adrenomimetice

**Beta-adrenomimetice
neselective**

Izoprenalina (izoproterenol)

- Catecolamină de sinteză cu efecte predominant beta-adrenergice. Stimulează neselectiv **receptorii beta₁ și beta₂-adrenergici**.

- **Efecte farmacodinamice**

- bronhodilație puternică** și de durată relativ scurtă prin receptorii beta₂. Pe cale inhalatorie înlătură criza de astm în 2 – 5 minute, efect ce durează ½ - 2 ore. Sublingual efectul apare în 15 – 30 minute și se menține 1 – 2 ore;
- stimulează funcțiile inimii** prin stimularea receptorilor beta₁. Se produce tahicardie, efect inotrop pozitiv, crește viteza de conducere AV, crește debitul cardiac,
- scade rezistența vasculară periferică, cu vasodilație în anumite teritorii (musculatură striată și relativ slabă în teritoriu splanchnic și rinichi;
- în șoc fluxul renal crește,
- presiunea sistolică nu se modifică sau crește ușor, presiunea diastolică scade,
- crește puțin glicemia,
- stimulează eliberarea de acizi grași și producerea de energie.

Se absoarbe pe cale inhalatorie, sublinguală și parenterală. Se metabolizează în ficat și în alte țesuturi de către COMT și MAO.

- Efecte adverse**
 - palpitații, tahicardie, aritmii, rar fibrilație ventriculară, favorizează ischemia miocardică,
 - congestia feței, cefalee, tremor, greață și vomă.

- **Indicații terapeutice**
 - șoc cardiogen cu presiune arterială normală sau cu acidoză severă – perfuzie i.v. 1 mg în 500 ml soluție glucozată 5%,
 - sincopă cardiacă – i.v. 1 – 2 ml 0,2/1.000,
 - crize Adams-Stokes prin bloc complet sau bloc AV,
 - limitat în crize de astm bronșic și alte situații de bronhospasm (bronșite, bronșiectazii cu emfizem).
- **Contraindicații**
 - cardiopatie ischemică, tahiaritmii, infarct de miocard, -hipertiroidieni, diabetici.
- **Doze și mod de administrare**
 - perfuzie i.v. 1 mg/500 ml soluție glucozată 5% 1 – 6 μg/min (10 – 60 picături).
 - i.v. 1 – 2 ml soluție 0,2 ‰, s.c. 0,2 mg la 3 ore, aerosoli 0,5 ml din soluția 0,5% diluată până la 2,5 ml introduși în aparat de nebulizare cu inhalare sau din flacoane presurizate dozatoare câte 1 puf de 0,1 mg fără a depăși 3 – 4 doze pe zi,
 - sublingual tablete de 10 mg în astm bronșic.

Beta-adrenomimetice neselective

IZOPROTERENOL (Izoprenalina) cpr. pentru administrare sublinguala 10 mg
INDICATII:BRADICARDIE MARCATA, BLOCURI CARDIACE, ASTM BRONSIAC

Diagnostic: Criza de astm bronsic

Rp/Izoproterenol 0.01g

cpr. nr. XX

D.S. s.l. 1cpr. repetat la nevoie



Beta₂-adrenomimetice selective folosite ca bronhodilatatoare

■ **Beta₂-adrenomimeticele folosite mai ales ca aerosoli** pe cale inhalatorie din flacoane presurizate dozatoare, dispozitive cu pulbere uscată, nebulizatoare produc o **stimulare eficientă și selectivă a receptorilor β₂-adrenergici** la nivelul **musculaturii netede bronșice** cu **bronhodilație** și efecte reduse sistemice.

Efecte adverse ale beta₂-adrenomimeticeilor

-tremor prin stimularea receptorilor β₂ din musculatura striată; cu timpul se instalează toleranță pentru acest efect;

-amețeli, anxietate, neliniște după administrarea orală;

-tahicardie după administrarea sistemică, probabil datorită vasodilației și scăderii TA prin stimularea receptorilor β₂ din vase;

-toleranță după administrarea sistemică prelungită datorită instalării “down regulation” a receptorilor β₂ cu scăderea răspunsului bronhodilatator.

Beta₂-adrenomimetice selective folosite ca bronhodilatatoare

■ **Metaproterenol (Orciprenalina)**

Derivat de rezorcinol. Este rezistent la metilare prin COMT și se absoarbe cca 40% după administrarea orală. Se elimină mai ales ca glucuronizi pe cale renală. Beta₂-selectivitatea este mai redusă față de alte preparate. Pe cale inhalatorie efectul bronhodilatator se instalează rapid și durează 1 – 2 ore. Oral efectul se instalează mai lent și durează 3 – 4 ore. La doze mari poate da efecte cardiace. Se administrează 1 – 2 pufuri inhalator la nevoie în criza de astm. Se poate repeta de 3 – 4 ori pe zi.

■ **Terbutalina**

Analog terțiar al orciprenalinei. Are beta – selectivitate mai mare și efect bronhodilatator mai lung. Administrată inhalator ca aerosoli efectul bronhodilatator durează 3 – 6 ore. După administrarea orală efectul durează 4 – 8 ore. Doza este de 1 – 2 pufuri a 0,25 mg inhalator în criza de astm; se poate repeta la nevoie de 3 – 4 ori pe zi. Se mai poate administra oral sau s. c.

■ **Fenoterol**

Derivat de rezorcinol. Efectul bronhodilatator este ceva mai mare (5 – 8 ore). Se administrează de obicei inhalator 1 – 2 pufuri a 0,2 mg de 2 – 3 ori pe zi.

■ **Salbutamol (Albuterol)**

Derivat de saligelină. Efectul bronhodilatator mai durabil; se menține 3 – 4 ore după administrarea inhalatorie. Biodisponibilitatea orală este de 40% datorită epurării la primul pasaj hepatic. Se elimină în principal prin urină, în parte metabolizat, mai ales ca sulfoconjugat

■ **Alte beta₂-adrenomimetice cu durată scurtă de acțiune:**

- analog alfa-etil substituit al izoprenalinei – izoetarina,
- derivați de rezorcinol – **reproterol**,
- derivați de saligelină – **pirbuterol**,
- **carbuterol**,
- analogi ai terbutalinei – **clenbuterol**,
- compus format prin cuplarea a 2 catecolamine – **hexoprenalina**.

Beta₂-adrenomimetice selective folosite ca bronhodilatatoare

- **Beta₂-adrenomimetice** cu durată lungă de acțiune:
- **Salmeterol** și **formoterol**

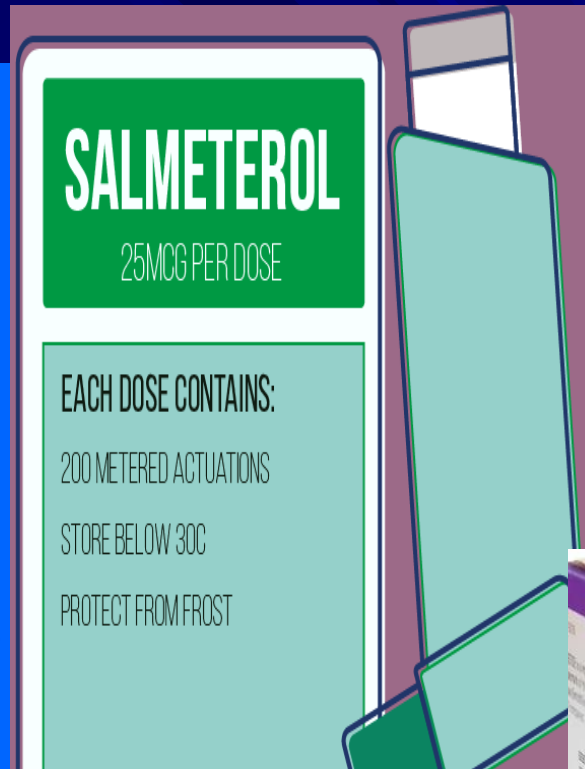
- Se administrează inhalator, cu efect de 12 ore.

- Au o mare selectivitate pentru receptorii β_2 și sunt bune bronhodilatatoare.

Durata lungă de acțiune se datorește liposolubilității mari putând să se dizolve în cantitate mare în membrana celulelor musculare netede bronșice.

Se utilizează, alături de corticoterapia inhalatorie, în tratamentul de fond al astmului bronșic.

Salmeterolul se administrează inhalator 50 μ g (2 pufuri) de 2 ori pe zi.



Beta₂-adrenomimetice selective folosite ca bronhodilatatoare

SALBUTAMOL CPR 4 mg; AEROSOLI-100 µg/puff, cu durata scurta, in tratamentul crizelor de astm;

FENOTEROL AEROSOLI -100 µg/puff

Diagnostic: Astm bronsic

Rp/Salbutamol spray

Fl. Nr. 1

D.S. inhalator 1puff x 3/zi, la nevoie

Diagnostic: Astm bronsic

Rp/Fenoterol spray

Flacon nr. 1

D.S. inhalator 1puff x 3/zi



Alfa-adrenoblocante neselective

Tolazolina

- Derivat imidazolic cu acțiuni complexe:
 - -blochează receptorii α_1 și α_2 -adrenergici, cu vasodilatație, la aceasta contribuie și acțiunea histaminergică
 - stimulează cordul prin acțiuni beta-adrenergică directă și indirectă,
 - stimulează musculatura netedă gastro-intestinală prin acțiune parasimpatomimetică,
 - stimulează secreția gastrică prin acțiune histaminergică.
 - Este indicată ca vasodilatator în afecțiuni vasculospastice periferice.
- S-a mai propus în hipertensiunea pulmonară la nou-născut și sindromul de detresă respiratorie, dar eficacitatea este îndoielnică, folosirea este rară.
- **Reacții adverse frecvente:** tahicardie, aritmii, greață, vomă, reactivarea ulcerului gastro-duodenal.
 - **Contraindicații**
 - ulcer gastro-duodenal,
 - cardiopatie ischemică.

Alfa-adrenoblocante neselective

■ Fentolamina

- Derivat imidazolinic cu proprietăți **alfa-adrenoblocante mai electice. Blochează și canalele de K⁺.**
- Prin **blocarea receptorilor α_1 determină vasodilatație**, iar prin **blocarea receptorilor α_2 presinaptici tahicardie**. Tahicardia are și o componentă reflexă prin scăderea presiunii sanguine.
- Are **efecte agoniste pe receptorii muscarinici și histaminergici**, inhibă răspunsul la serotonină.
- Fentolamina se absoarbe puțin după administrarea orală.
- A fost utilizată ca vasodilatator în **diagnosticul și tratamentul hipertensiunii din feocromocitom**, cât și în **disfuncție erectilă la bărbat**. HTA provocată de feocromocitom, o tumoră secretoare de catecolamine, este scăzută în mod specific de fentolamină. Astăzi are puține utilizări clinice. Se injectează local prin infiltrații pentru a preveni ischemia tisulară dată de extravasarea lichidului de perfuzie ce conține NA.
- **Efecte adverse**
 - injectată rapid i.v. poate da hipotensiune arterială severă.,
 - tahicardie, aritmii, infarct de miocard,
 - greață, dureri abdominale, diaree, reactivarea ulcerului gastro-duodenal.

Alfa-adrenoblocante neselective

FENTOLAMINA FIOLE 10MG este indicata in criza de feocromocitom.

TOLAZOLIN CP. 25MG

Diagnostic: Boala Raynaud

Rp/Tolazolin 0.025g

compr. Nr. XC

D.S. Int. 1 compr. x3/zi

Diagnostic: Criza HTA feocromocitom

Rp/Fentolamina 0.01g

Fiole nr. X

D.S. inj . i.v. 2 fiole repetate la nevoie



Blocante α_1 adrenergice

PRAZOSIN

■ Utilizări terapeutice

-toate formele de hipertensiune arterială (ușoară, medie, severă), mai ales la hipertensivii care au și alte boli asociate: astm bronșic, insuficiență cardiacă, aritmii cardiace, diabet, gută, hipercolesterolemie.

Se poate asocia cu diuretice, beta-adrenoblocante, simpatolitice centrale.

■ Efecte adverse

-hipotensiune arterială ortostatică, colaps, tahicardie reflexă. S-a descris sindromul de primă doză când se administrează doze mari inițial, cu hipotensiune posturală marcată. De aceea tratamentul începe cu doze mici, iar prima doză se administrează seara la culcare,

-edeme, tulburări digestive: greață, hiposalivație, constipație sau diaree.

■ Contraindicații

- cardiopatia ischemică.

■ **Doze:** se administrează oral inițial 0,5 –1 mg seara, se crește cu 1 mg la 3 – 4 zile. Doza eficientă variază între 3 – 20 mg pe zi fracționat.

Doxazosin

■ Este utilizat ca **antihipertensiv**. Are $T_{1/2}$ de aproximativ 22 ore. Se metabolizează intens hepatic. Doza de întreținere în HTA este de 2 – 4 mg. Se poate administra și în **hiperplazia benignă de prostată** datorită acțiunii relaxante pe musculatura netedă a prostatei, ameliorând tulburările de micțiune.

Alfa 1-adrenoblocante (Alfa blocante selective)

PRAZOSIN CPR 1 mg; 2 mg; 5 mg.

Diagnostic: HTA

Rp/Prazosin 0.001g

compr. Nr. XC

D.S. Int. 1 compr. X 3/zi

DOXAZOSIN CPR. 4 mg

Diagnostic: Adenom de prostata

Rp/Doxazosin 0.004g

compr. Nr. xxx

D.S. int. 1 compr./zi



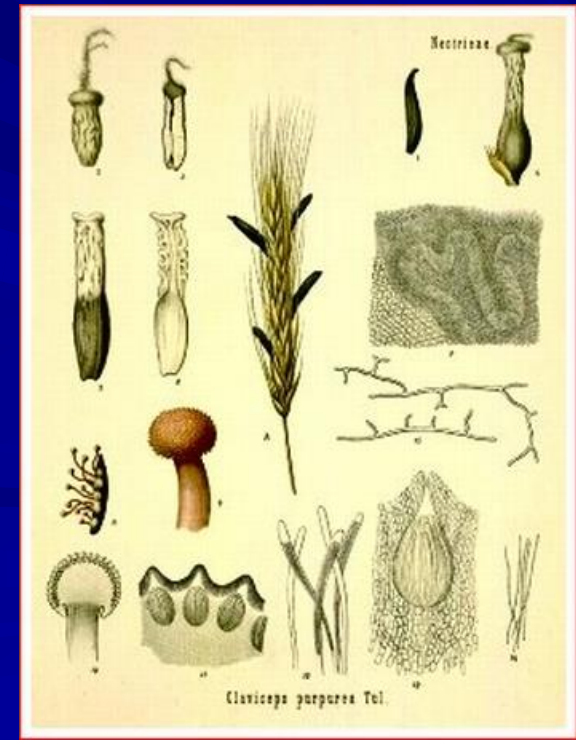
Alcaloizii din ergot

- **Cornul de seară sau ergotul** este forma vegetativă a unei ciuperci , **CLAVICEPS PURPUREAE**, care parazitează gramineele, mai ales secara.

Au o acțiune farmacologică complexă.

Au în comun un nucleu tetraciclic “ergolinic” ce cuprinde acid lisergic și se împart în:

- **-ergopeptide**
 - ergotamina
 - ergozina
 - complex ergotoxinic – ergocornina
 - ergocristina
 - alfa-ergocriptina
 - beta-ergocriptina
 - bromocriptina – derivat de sinteză
 - **-amine ale acidului lisergic**
 - ergonovina (ergometrina)
 - metilergonovina (metilergometrina)
- compuși de sinteză**
- dietilamida acidului lisergic (LSD)
 - metergolina
 - lergotril
 - metisergida



Alcaloizii din ergot

- Alcaloizii din ergot și derivații lor fac parte dintre primii compuși larg utilizați pentru efectele lor alfa-blocante adrenergice.
- Atât compușii naturali, cât și cei dihidrogenați (dihidroergocristină, dihidroergocriptină și dihidroergocornină) constituie grupul dihidroergotoxinei.
- Alcaloizii din ergot sunt blocați competitivi ai receptorilor alfa-adrenergici. Ei blochează, de asemenea, efectele serotoninei.
- La nivel vascular periferic, alcaloizii din ergot produc vasoconstricție, prin efect direct musculotrop. Efectul se manifestă și asupra altor teritorii cu musculatură netedă; compușii naturali cresc valorile tensionale. Alcaloizii din ergot produc și bradicardie.
- Indicațiile terapeutice ale alcaloizilor din ergot vizează stimularea contractilității uterine postpartum (ergometrina); tratamentul migrenei (deși actualmente agoniștii de tip 5HT₁ sunt net preferabili); tratamentul hipotensiunii ortostatice (prin efectul venotonic periferic).
- Dihidroergotoxina se administrează în doze de 0,25-1,5 mg, de 2-4 ori/zi, ca vasodilatator cerebral, retinian și venotonic.

Alcaloizii din ergot

DIHIDROERGOTOXINA SOLUTIE PENTRU ADMINISTRARE ORALA
1mg/ml; 1ml = 20 picaturi.

Este indicat ca vasodilatator in insuficienta circulatorie cerebrala.

Diagnostic: Insuficienta circulatorie cerebrala cronica

Rp/Dihidroergotoxina
Flacon nr. I

D.S. Int. 10 pic.x3/zi



BLOCANTE BETA-ADRENERGICE

- Antagonizează efectele catecolaminelor pe receptorii beta-adrenergici prin antagonism competitiv.
- Unele beta-adrenoblocante blochează neselectiv receptori β_1 și β_2 adrenergici. Altele blochează selectiv receptorii β_1 . Unele beta-adrenoblocante au și proprietăți stabilizatoare de membrană de tip chinidinic sau proprietăți simpatomimetice intrinseci (parțial agoniști).
- **Clasificarea beta-adrenoblocantelor**
- **Beta-adrenoblocante neselective**
 - propranolol, -nadolol, -timolol, -pindolol
 - labetalol are și efecte alfa-adrenoblocante
- **Beta₁-adrenoblocante selective**
 - metoprolol, -atenolol, -esmolol, -acebutolol, -betaxolol, -bisoprolol, -talinolol
- Deși semnificația clinică a acțiunilor simpatomimetice intrinsecă și chinidinică nu este majoră beta-adrenoblocantele se clasifică în:
- **-grupa I - beta-adrenoblocante cu acțiune simpatomimetice intrinsecă și acțiune chinidinică**
 - acebutolol, -alprenolol, -oxprenolol, -pindolol, -labetalol
- **-grupa II – beta-adrenoblocante cu acțiune chinidinică**
 - propranolol, -metoprolol, -nadolol
- **-grupa III – beta-adrenoblocante cu acțiune simpatomimetice intrinsecă**
 - carteolol, -celiprolol, -penbutolol
- **-grupa IV – beta-adrenoblocante pure**
 - atenolol, -betaxolol, -bisoprolol, -esmolol, -sotalol, -talinolol

Beta-adrenoblocante

■ Indicații terapeutice

- -hipertensiune arterială, în special HTA labilă la tineri
- -angină pectorală,
- -aritmii date de influențe simpato-adrenergice excesive – tahiaritmii supraventriculare, aritmii ventriculare caracterizate prin repolarizare neomogenă,
- -hipertiroidism – atenuează tahicardia, combat aritmiile, tremorul, neliniștea,
- -glaucom,
- -sindroame anxioase,
- -tremor esențial, spasmofilie,
- -ciroză pentru scăderea presiunii în vena portă, scăderea incidenței sângerării din varice esofagiene
- -migrenă – împiedică vasodilatația beta-adrenergică,
- -deși în general sunt contraindicate pot realiza unele beneficii în anumite cazuri de insuficiența cardiacă cronică datorită protecției față de influențele excesive simpato-catecolaminice, refacerii cantității fiziologice de receptori beta-adrenergici (diminuați în insuficiența cardiacă datorită unui fenomen de reglare down), scăderii consumului de oxigen al miocardului.

Beta-adrenoblocante

■ Efecte adverse

- favorizează dezvoltarea insuficienței cardiace, mai ales când există un deficit de pompă,
- bradicardii severe,
- tulburări de conducere AV până la bloc,
- hipotensiune arterială,
- uneori fenomene ischemice periferice, senzația de răceală în extremități (datorită predominanței alfa-adrenergice),
- agravarea astmului,
- favorizează reacții hipoglicemice la diabeticii tratați cu insulină sau antidiabetice orale,
- oboseală, sedare, rareori depresie, tulburări de somn,
- în tratamentul cronic cresc trigliceridele și VLDL colesterolul, scade HDL colesterolul,
- paretezii, înroșirea pielii, reacții alergice,
- foarte rar agranulocitoză, purpură trombocitopenică, ocazional erupții cutanate,
- bolnavii cu stări alergice pot prezenta reacții anafilactice mai intense sau prelungite, dificil de tratat,
- întreruperea bruscă a tratamentului prelungit la bolnavi cu cardiopatie ischemică poate agrava angina, poate declanșa aritmii severe, poate provoca chiar infarct de miocard (probabil datorită “up regulation” a receptorilor.

■ Contraindicații

- insuficiență cardiacă manifestă,
- astm bronșic sau alte afecțiuni obstructive bronșice,
- bloc AV complet, bradicardie marcată (sub 55 bătăi/minut),
- afecțiuni vasculospastice periferice,
- precauți în diabetul zaharat sub tratament,
- precauții la asocierea cu toate deprimantele cordului,
- se recomandă întreruperea beta-blocantului cu 48 ore înainte de anestezia generală.

■ **Propranololul**

Blochează rec. β_1 și β_2 , iar la doze mari are și acțiune stabilizatoare de membrană. Este o substanță foarte lipofilă. Se absoarbe complet digestiv. Totuși o mare parte din doza administrată este metabolizată la prima trecere prin ficat. Se leagă 90% de proteinele plasmatică. Se metabolizează hepatic –rezultă un metabolit activ dar are T1/2 scurt. După administrări repetate metabolizarea hepatică se reduce probabil prin scăderea fluxului hepatic.

Comprimete de 10 și 40 mg, fiole de 5 ml (1 mg/ml).

În HTA oral 80 mg/zi inițial, se crește până la maximum 400 mg/zi în 2 – 3 prize.

În angina pectorală 10 mg de 3 ori/zi până la 80 mg de 2 ori pe zi.

În aritmii oral 40 – 120 mg / zi fracționat la 6 ore. În urgențe i.v. 1 mg inițial, la nevoie câte 1 mg /minut până la 0,1 mg/kgc. Calea i.v. este contraindicată la bolnavi cu deficit de pompă cardiacă

În glaucom sub formă de colir.

■ **Nadolol**

Beta-blocant neselectiv fără alte acțiuni. Efect de lungă durată deoarece T1/2 este de 24 ore. Se elimină nemodificat prin urină. Doza 40 mg/zi inițial și se crește până la 320 mg/zi, într-o singură priză.

■ **Metoprolol**

Beta-blocant cardioselectiv, cu acțiune chinidinică slabă. În angina pectorală 50 mg de 2 ori pe zi. În HTA doza poate crește până la 450 mg pe zi. Se poate folosi la bolnavi hipertensivi cu astm, diabet, afecțiuni vasculare periferice. Totuși administrarea se face cu prudență deoarece cardioselectivitatea este relativă.

■ **Atenolol**

Este β_1 adrenoblocant selectiv, este foarte hidrofил și pătrunde greu în creier. Este incomplet absorbit din tubul digestiv. În mare parte se elimină nemodificat prin urinar nemodificat. Doza 50 – 100 mg odată pe zi.

■ **Esmolol**

Beta-adrenoblocant cardioselectiv cu durată scurtă de acțiune datorită metabolizării rapide în sânge prin esterase eritrocitare. Se utilizează în perfuzie i.v. pentru controlul rapid al aritmiilor.

■ **Timolol**

Blocant beta-adrenergic neselectiv. Se administrează topic în glaucom

■ **Labetalol**

Beta-blocant neselectiv care are și acțiune alfa-adrenoblocantă. Se utilizează în HTA.

■ **Carvedilolul, medroxalolul** sunt beta-blocante neselective care au și o oarecare acțiune alfa-adrenoblocantă.

Beta-blocante neselective

PROPRANOLOL CPR 10 mg; 40mg; fiole 5 mg/5ml

Diagnostic: HTA

Rp/Propranolol 0.01g

Compr. Nr. LX

D.S. Int. 1 compr. X 2/zi



Beta-blocante selective

METOPROLOL CP 25;50; 100 mg

Dg: Angina pectorala

Rp/Metoprolol 0.05g

Compr. Nr. LX

D.S. int. 1compr.x2/zi



NEUROSIMPATOLITICE

Guanetidina

Doza

Doza variază foarte mult. Se începe cu doze mici de 10 mg/zi per os și se crește cu 10 mg la 1 – 2 săptămâni. Doza eficientă variază de la 10 la 100 mg/zi. Doza de întreținere este de 10 – 20 mg/zi.

■ Indicații

Forme severe de HTA, în asociere cu diuretice, dihidralazină sau alte antihipertensive.

■ Efecte adverse

- hipotensiune arterială ortostatică, cu fenomene de ischemie miocardică, cerebrală la cei cu ateroscleroză avansată (lipotimie, declanșarea infarcului de miocard, sincopă),
- impotență sexuală, inhibarea ejaculării la bărbat;
- diminuarea filtrării glomerulare, cu retenție hidrosalină,
- diaree prin predominanță parasimpatică,
- bradicardie, bronhospasm, stare depresivă.

■ Interacțiuni medicamentoase

-guanetidina produce o denervare farmacologică (simpatoplegie) și determină o creștere a sensibilității receptorilor adrenergici la adrenomimetice directe. Administrarea acestor medicamente pe fondul tratamentului cu guanetidină produce crize hipertensive. Din aceleași cauze este contraindicată în feocromocitom;

- -efectul antihipertensiv este antagonizat de antidepressive triciclice, cocaină, amfetamină, fenotiazine care blochează recaptarea NA și deci și recaptarea guanetidinei în terminațiile simpatice;

NEUROSIMPATOLITICE

Rezerpina

■ Indicații terapeutice

- hipertensiunea ușoară și moderată în asociere cu un diuretic,
- unele boli psihice ca neuroleptic.

■ Doza 0,25 – 1 mg oral într-o singură priză pe zi. Preparat hiposerpil compr. de 0,25 mg.

■ Efecte adverse

- dozele mici produc uneori hipotensiune arterială ortostatică redusă,
- dozele mari pot da sedare, coșmar, stare depresivă severă;
- tulburări extrapiramidale prin scăderea cantității de dopamină în corpul striat,
- diaree, colici, pirozis, crește aciditate gastrică, producând uneori reactivarea ulcerului gastric sau duodenal.

■ Contraindicații

- stări depresive,
- ulcer gastroduodenal,
- colită ulceroasă,
- insuficiență cardiacă,
- insuficiență renală gravă,
- epilepsie,
- sarcină, alăptare.

■ Interacțiuni medicamentoase

Scăderea tonusului simpato-adrenergic la nivel central și periferic prin rezerpină (denervare farmacologică) se asociază cu creșterea netă a sensibilității receptorilor adrenergici la acțiunea catecolaminelor sau a altor adrenomimetice directe.

Neurosimpatolitice

REZERPINA CPR 0.25 mg;

Diagnostic: HTA

Rp/Rezerpina

Compr. Nr. XXX

D.S. int. 1 compr./zi

GUANETIDINA Compr. 10 mg

Diagnostic: HTA

Rp/Guanetidina 0,010g

Compr. Nr. XXX

D.S. int. 1 compr./zi

fiole 2,5mg se administreaza i.m.



Preparate magistrale

Cașete bronhodilatatoare

Diagnostic: Astm bronsic

Rp/ Efedrina 0,03g

Papaverina 0,04g

Lactoza 0,2g

Casete asemenea Nr. X

D.S. Intern, 1 caset x 3/zi

Pilule bronhodilatatoare

Diagnostic: Astm bronsic

Rp/ Efedrina 0,03g

Papaverina 0,04g

Excipient q.s. pentru o pilula

Pilule asemenea Nr. XX

D.S. Intern, 1 pilula x2/zi