

**SIMPATICOLITICI**

# Adrenoceptor Classification

**$\alpha$**

$\alpha_{1A}$

$\alpha_{1B}$

$\alpha_{1D}$

$\alpha_{2A}$

$\alpha_{2B}$

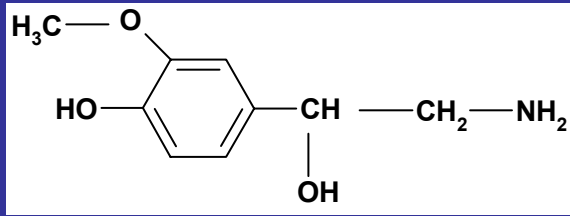
$\alpha_{2C}$

**$\beta$**

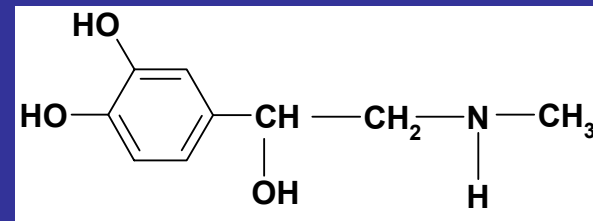
$\beta_1$

$\beta_2$

$\beta_3$

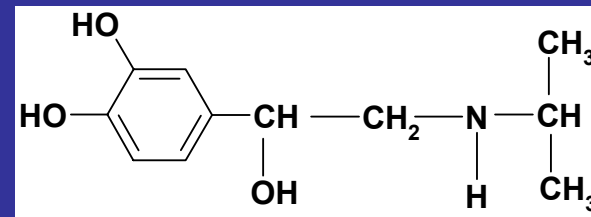


**Noradrenalina**



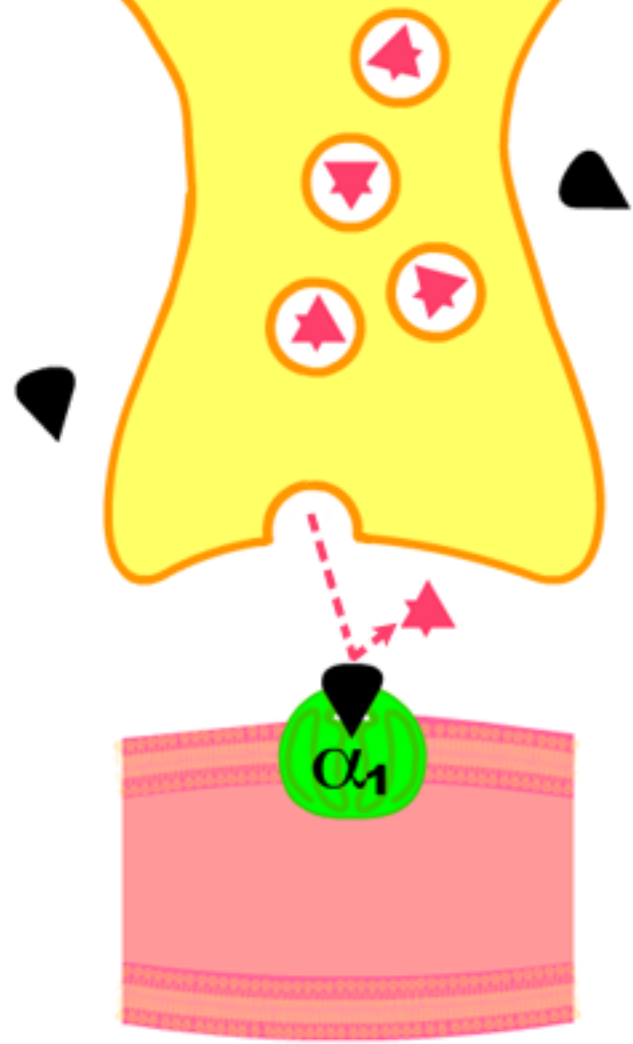
**Adrenalina**

	$\alpha_1$	$\alpha_2$	$\beta_1$	$\beta_2$	$\beta_3$
<b>Noradrenalina</b>	—————				
<b>Adrenalina</b>	—————				
<b>Isoprenalina</b>			—————		

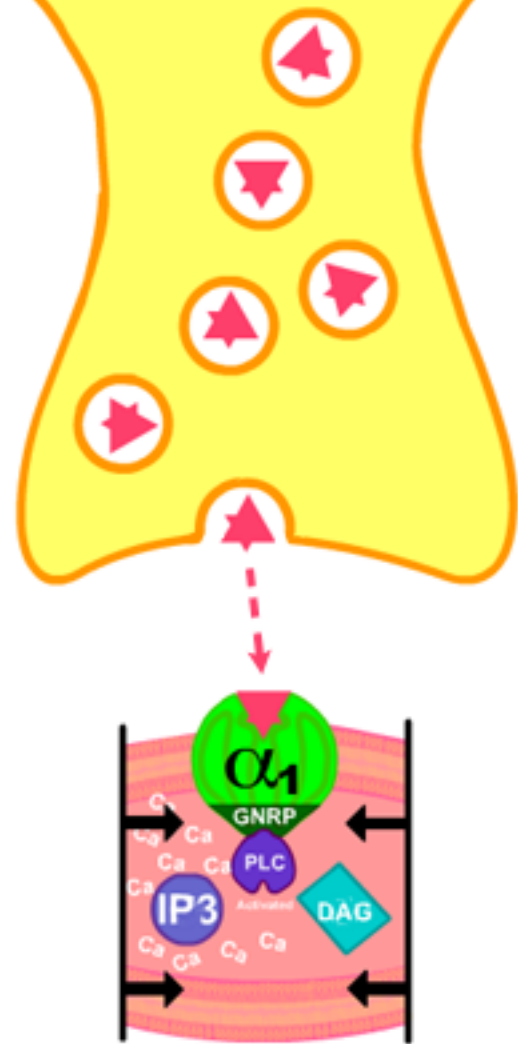


**Isoprenalina**

## With $\alpha_1$ Blocker



## Without $\alpha_1$ Blocker










# Bloccanti $\alpha$ adrenergici

- Doxazosina
- Fenossibenzamina
- Fentolamina
- Prazosina
- Terazosina
- Tolazolina

# Antagonisti $\alpha$

- Prazosina, doxazosina, terazosina  $\alpha_1 \gg \gg \alpha_2$
- Fenossibenzamina  $\alpha_1 > \alpha_2$
- Fentolamina  $\alpha_1 = \alpha_2$
- Raulwolscina, ioimbina, tolazolina  $\alpha_2 \gg \gg \alpha_1$

## $\alpha$ -bloccanti

	$\alpha_1$	$\alpha_2$
<b>Fenossibenzamina</b>		
<b>Fentolamina</b>		
<b>Prazosina</b> ( $t_{1/2} < 3h$ )		
<b>Terazosina</b> ( $t_{1/2} = 8-14h$ )		
<b>Doxazosina</b> ( $t_{1/2} = 22h$ )		

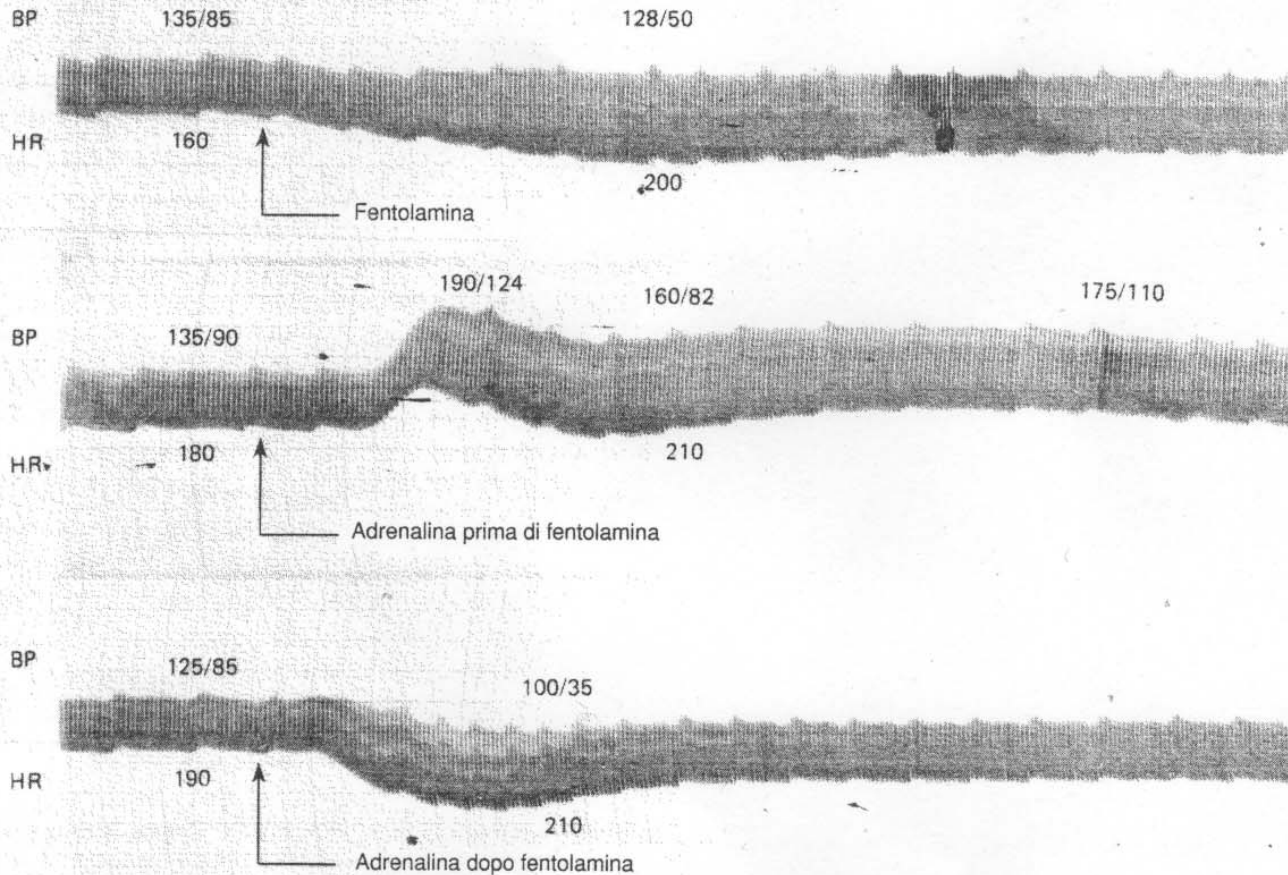
Usi terapeutici

ipertensione

iperplasia benigna della prostata

SI  $\alpha_1$ -bloccanti

NO  $\alpha_1/\alpha_2$  bloccanti



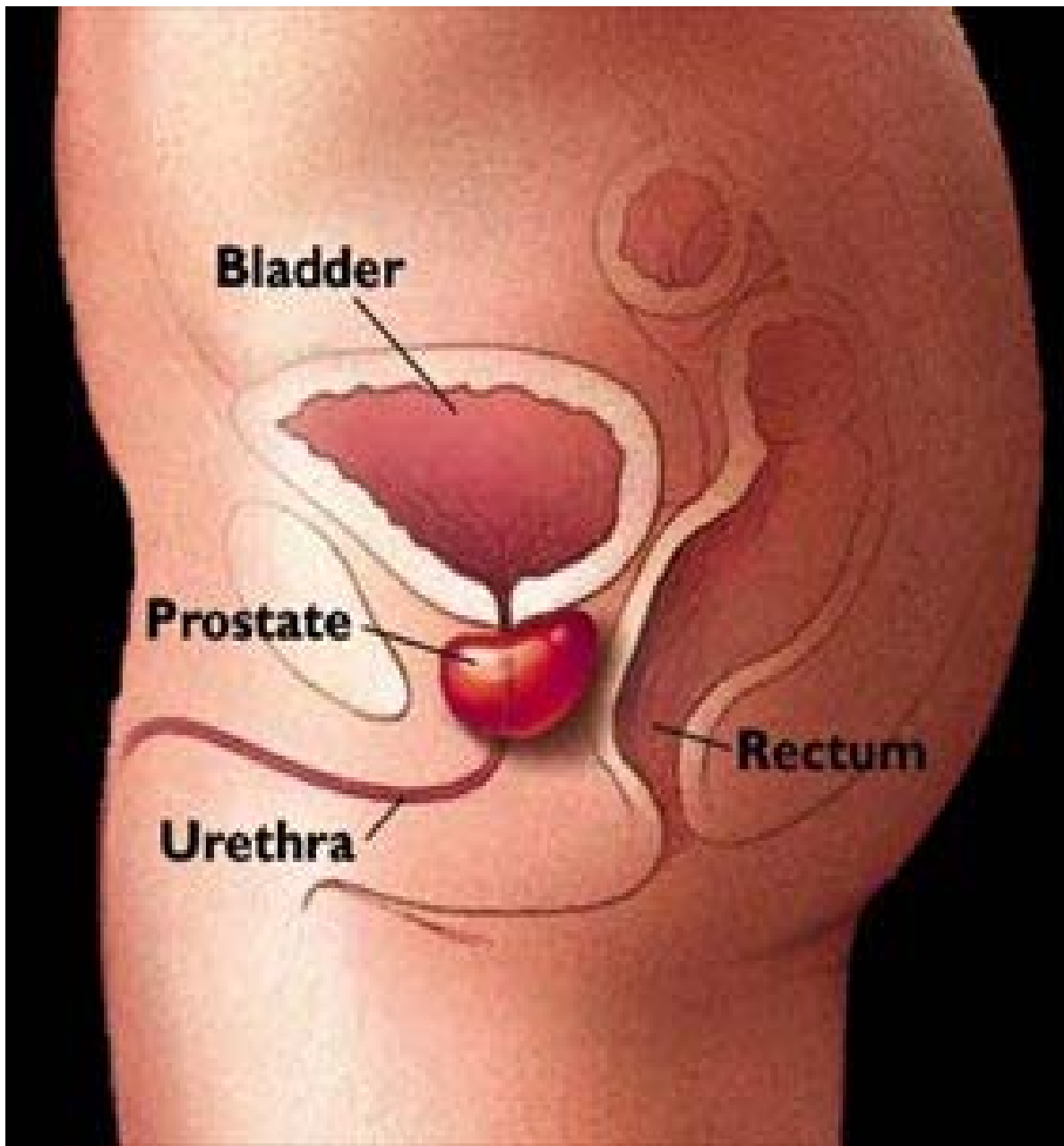
**Figura 10-3. Tracciato superiore:** Effetti della fentolamina, un farmaco  $\alpha$ -bloccante, sulla pressione arteriosa in un cane anestetizzato. L'inversione dell'adrenalina è dimostrata dai tracciati relativi all'adrenalina prima (**tracciato di mezzo**) e dopo (**tracciato inferiore**) fentolamina. I farmaci erano dati per via endovenosa (BP = pressione arteriosa; HR = frequenza cardiaca).

# USI TERAPEUTICI

- Feocromocitoma (fenossibenzamina raramente metiltirosina)
- Emergenze ipertensive (labetalolo)
- Ipertensione sistemica leggera o moderata (prazosina e famiglia)
- Malattie vascolari periferiche
- Eccessi di vasocostrizione locale
- IPB

# Ipertrofia Prostatica Benigna

- L'ipertrofia prostatica benigna è una patologia con eziologia eterogenea.
- E' un processo dipendente dagli androgeni dove sembrano giocare un ruolo anche gli estrogeni



# DETRUSORE

- **Contrazione:** Recettori muscarinici  $M_3$
- **Rilasciamento:** Recettori  $\beta_2$  che predominano su recettori  $\alpha_1$  (contrazione)

# URETRA

- **Contrazione:** recettori  $\alpha_1$  che predominano su recettori  $\beta_2$  (rilasciamento)
- *Recettori muscarinici: funzione ignota*

# PROSTATA

- **Contrazione:** recettori  $\alpha_1$  predominano nello stroma prostatico e possono contribuire all'aumentata resistenza alla minzione presente nella IPB (componente dinamica dell'ostruzione)

# IPB E SINTOMI

- A 55 ANNI IL 25% DEI MASCHI NOTA IPOVALIDITA' DEL MITTO, TRA I 55 ED I 75 ANNI BEN IL 50%
- NON C'E' CORRELAZIONE LINEARE TRA DIMENSIONI PROSTATICHE E SINTOMI
- **ETA'** E PRESENZA DI **ANDROGENI** SONO I PRINCIPALI FATTORI DI RISCHIO
- FATTORI GENETICI E FAMILIARI

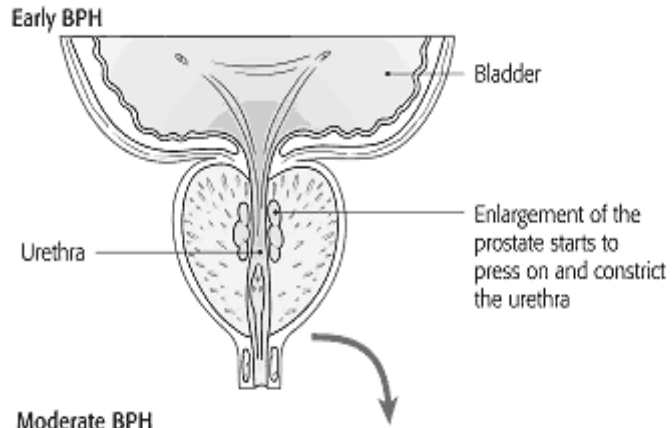
# FISIOPATOLOGIA IPB

- **IPB**
- **OSTRUZIONE CERVICO-URETRALE**
- **RISPOSTA DEL DETRUSORE:**
  - INSTABILITA' E RIDUZIONE DI COMPLIANCE ( FREQUENZA ED URGENZA);
  - RIDOTTA CONTRATTILITA' (RIDUZIONE DI FORZA DEL MITTO, DIFFICOLTA' AD INIZIARE, MITTO INTERMITTENTE, RESIDUO PM)
- **COMPLICANZE**

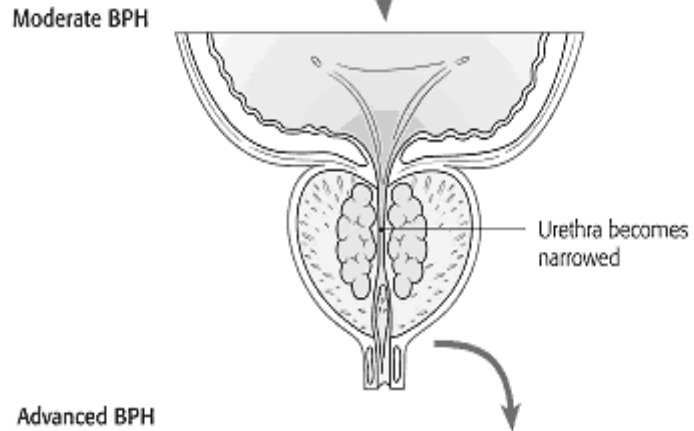
# PREVALENZA IPB PER ETA'

ETA'	PREVALENZA
40	8%
50	40%
70	60%
>80	90%

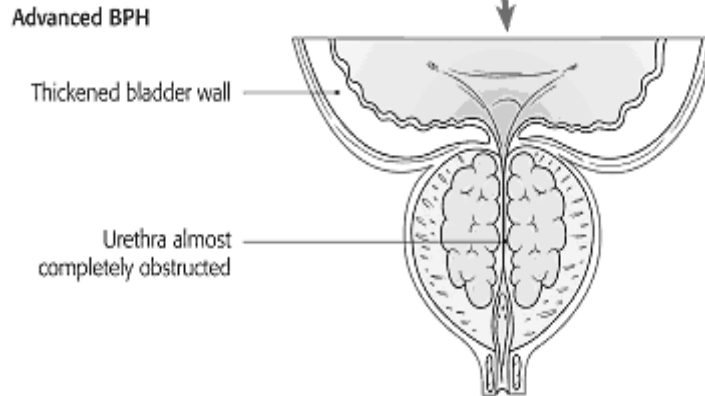
A



B



C



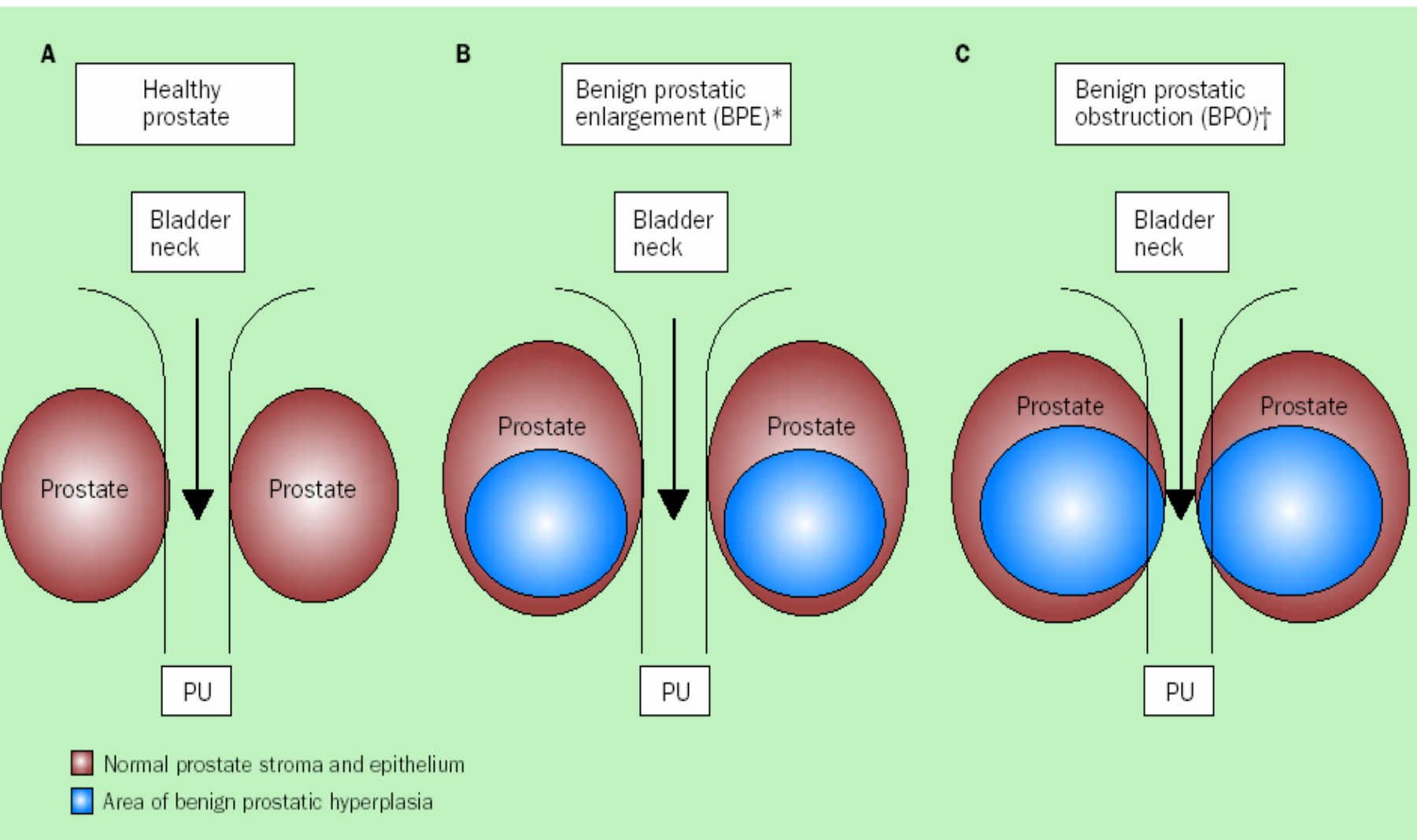


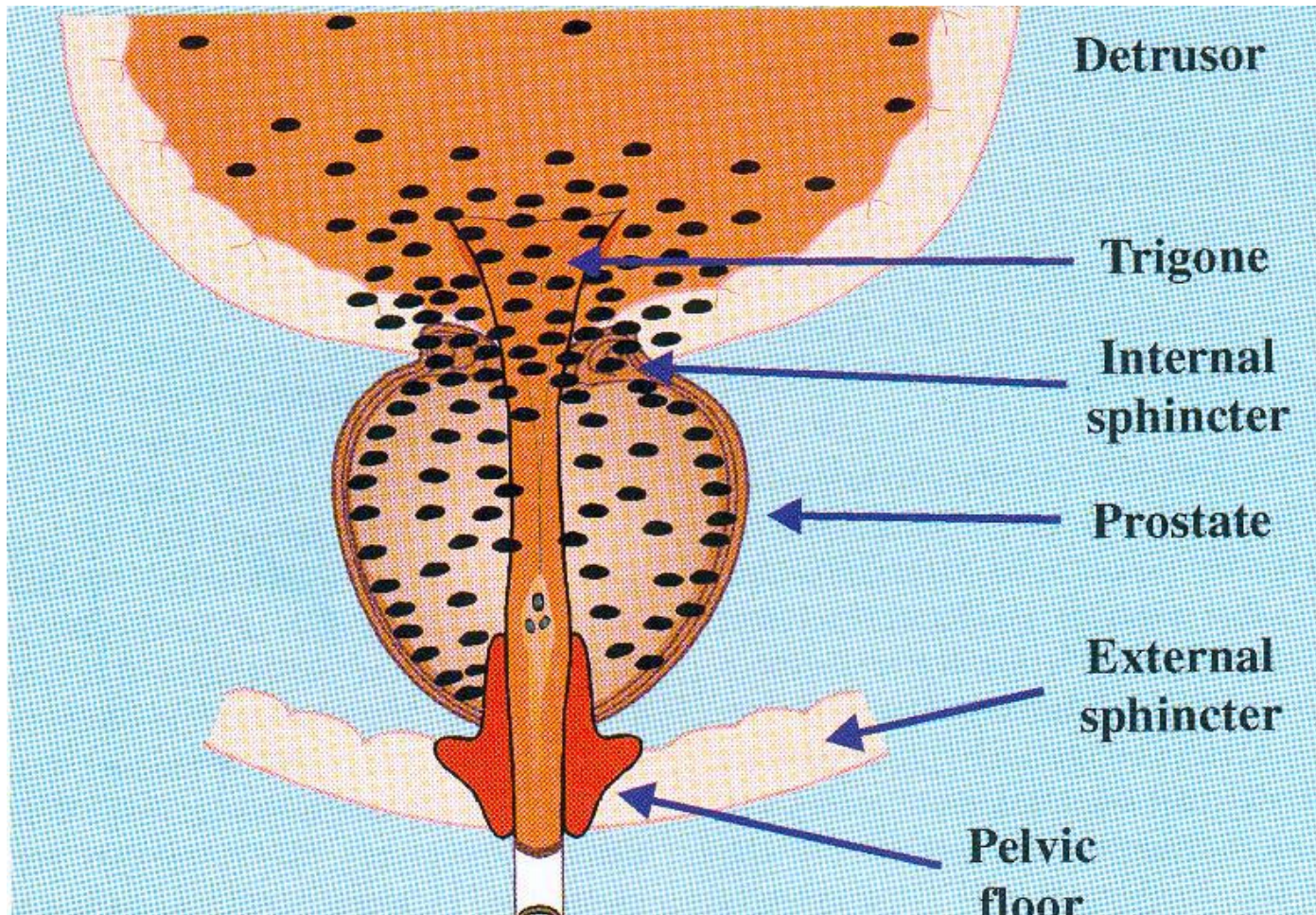
Figure 2: **Diagrammatic representation of healthy, enlarged, and obstructed prostate**

Although prostate is enlarged, there is no compression of the prostatic urethra (PU). †Benign enlargement of the prostate causes compression of the prostatic urethra, obstructing outflow.

# TERAPIA MEDICA IPB

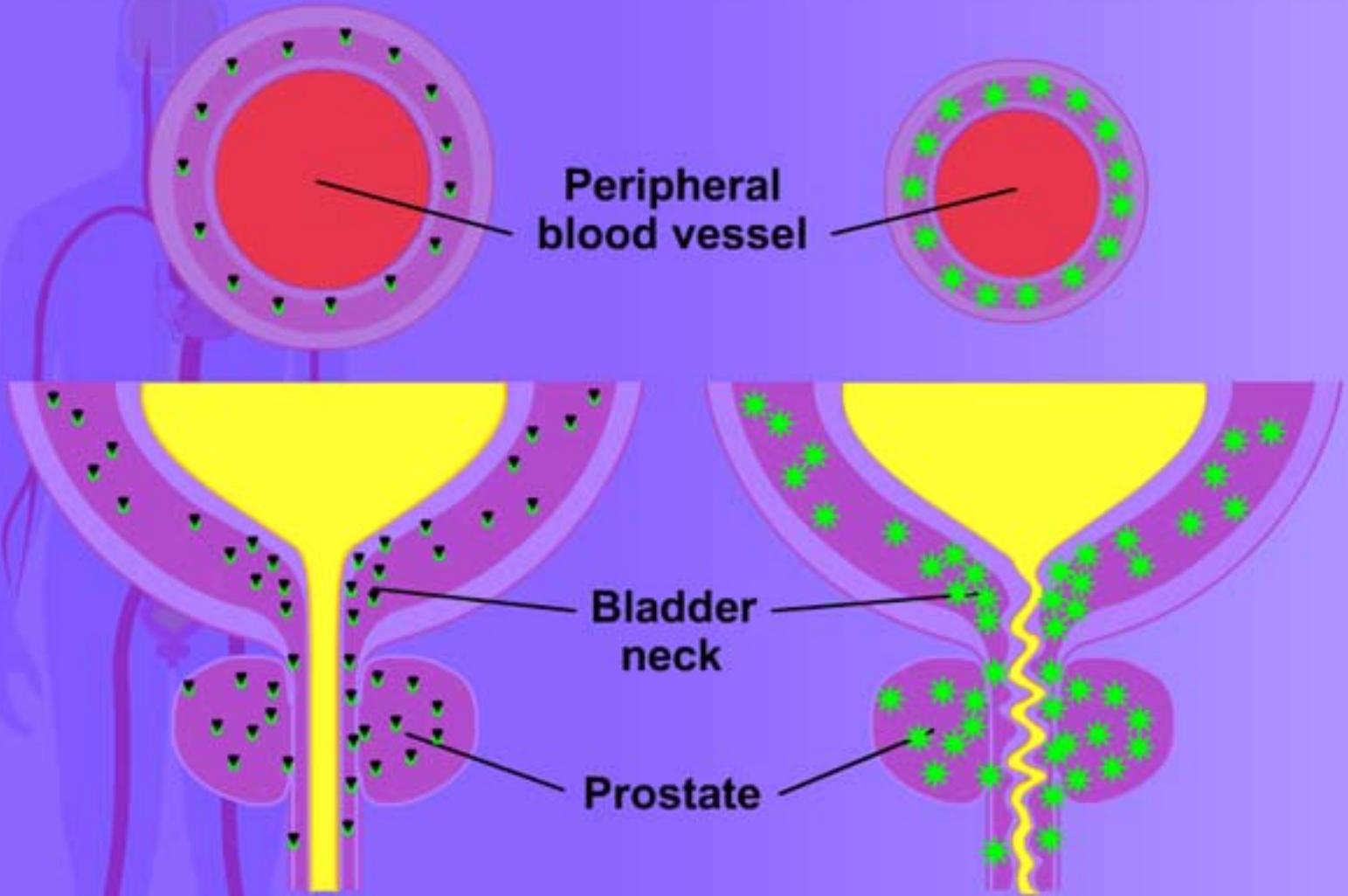
- ALFA-BLOCCANTI
- INIBITORI 5-ALFA-REDUTTASI
- (ANTIANDROGENI NON STEROIDEI)
- FITOTERAPIA

# Distribuzione dei recettori $\alpha_1$ nelle basse vie urinarie



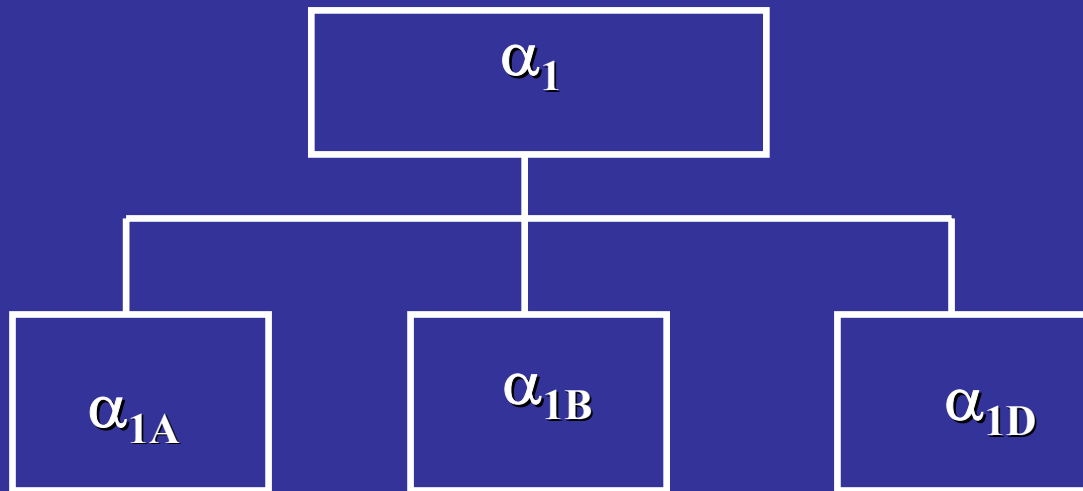
**With  $\alpha_1$  Blocker**

**Without  $\alpha_1$  Blocker**

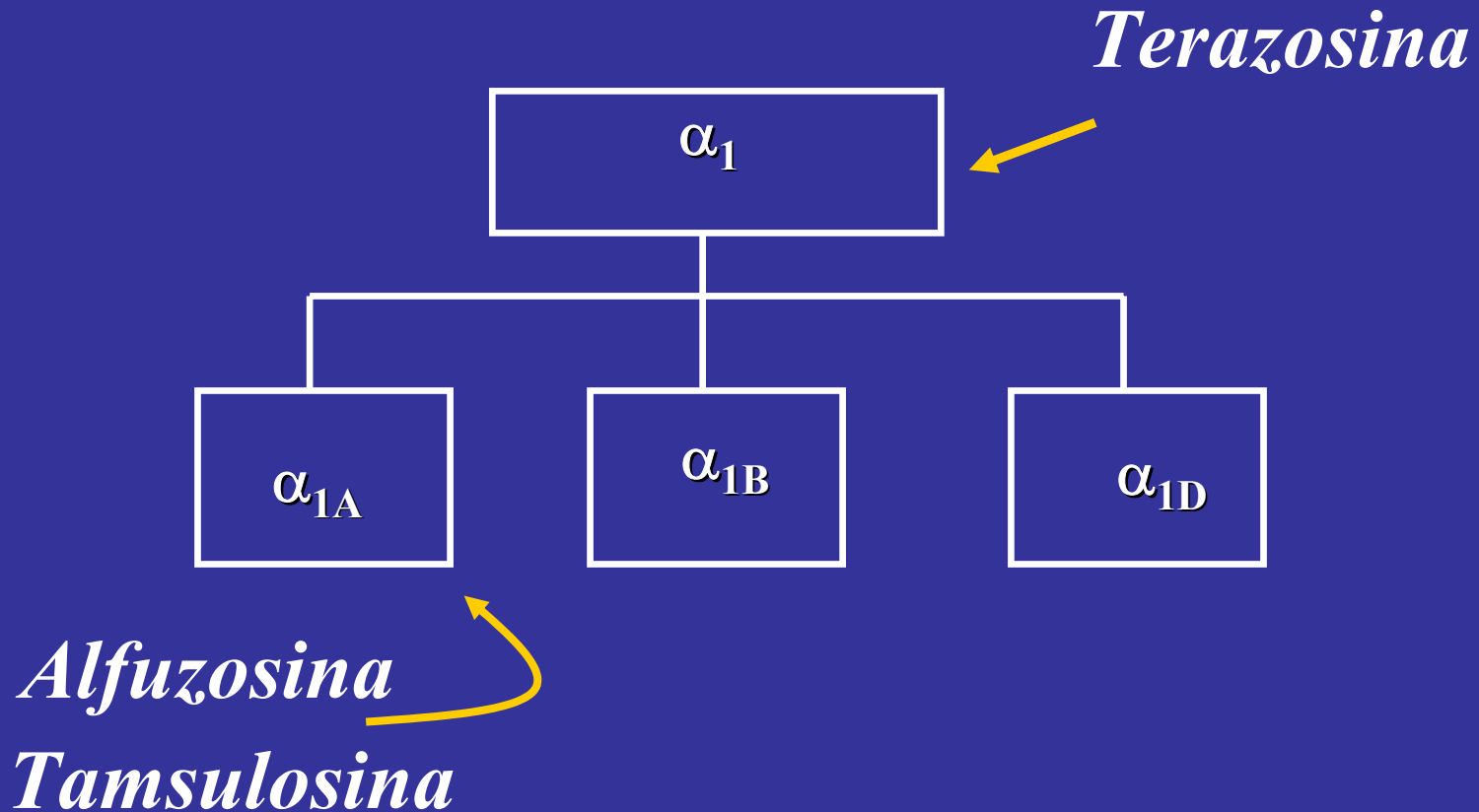


# Classificazione dei recettori

$\alpha_1$



# Farmaci attivi su recettori $\alpha_1$



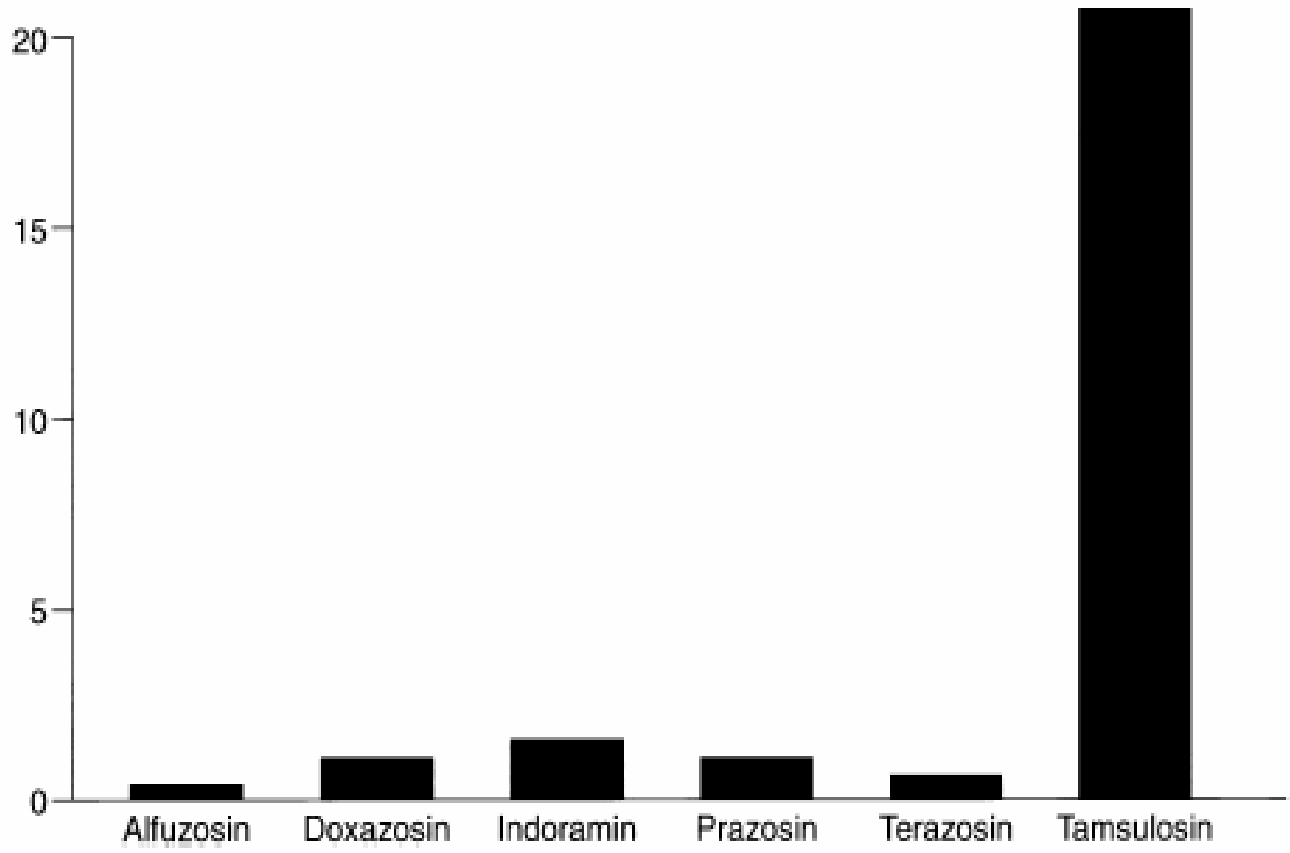


FIGURE 1.  $\alpha_{1A}$ -receptor selectivity for the  $\alpha$ -blocking drugs alfuzosin, doxazosin, indoramin, prazosin, terazosin, and tamsulosin.

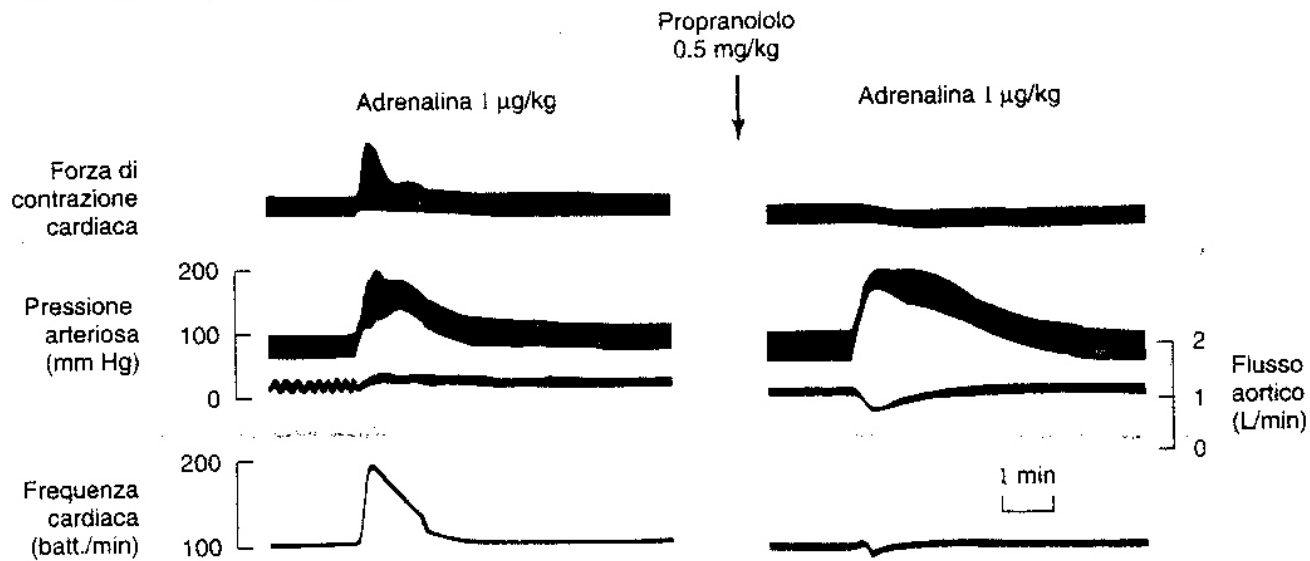
**TABLE I. Change in symptom score and peak flow rate for patients treated with either terazosin, doxazosin, or tamsulosin versus patients treated with placebo for the treatment of benign prostatic hyperplasia**

Study	Drug	Duration (weeks)	N	Dose (mg)	Change in Symptom Score (%)	Change in PFR (mL/sec)
Roehrborn et al <sup>45</sup>	Terazosin	52	1,949	placebo	18.4	0.7
				5–10	37.8*	2.2
Lepor et al <sup>46</sup>	Terazosin	12	285	placebo	23	
				2	32	
				5	32	
				10	44 <sup>†</sup>	
Di Silverio <sup>47</sup>	Terazosin		137	placebo	57	1.2
				2	63	2.3
				5	58	2.9
				10	63	2.4
Lloyd et al <sup>48</sup>	Terazosin		86	placebo	25	2.5
				2	58	1.3
				5	57	2.1
				10	59	2.8
Gillenwater et al <sup>49</sup>	Doxazosin	16	248	placebo	8	0.5
				2	11	0.9
				4	17 <sup>‡</sup>	1.4
				8	16 <sup>‡</sup>	2.8 <sup>‡</sup>
				12	13	2.6 <sup>‡</sup>
Fawzy et al <sup>50</sup>	Doxazosin	16	100	placebo	17	0.7
				2–8	39 <sup>†</sup>	2.9 <sup>†</sup>
Abrams et al <sup>51</sup>	Tamsulosin	12	296	placebo	31	0.4
				0.4	57 <sup>‡</sup>	1.4 <sup>†</sup>

\* P < 0.001 versus placebo; <sup>†</sup>P < 0.05 versus placebo; <sup>‡</sup>P < 0.01 versus placebo.




# $\beta$ bloccanti

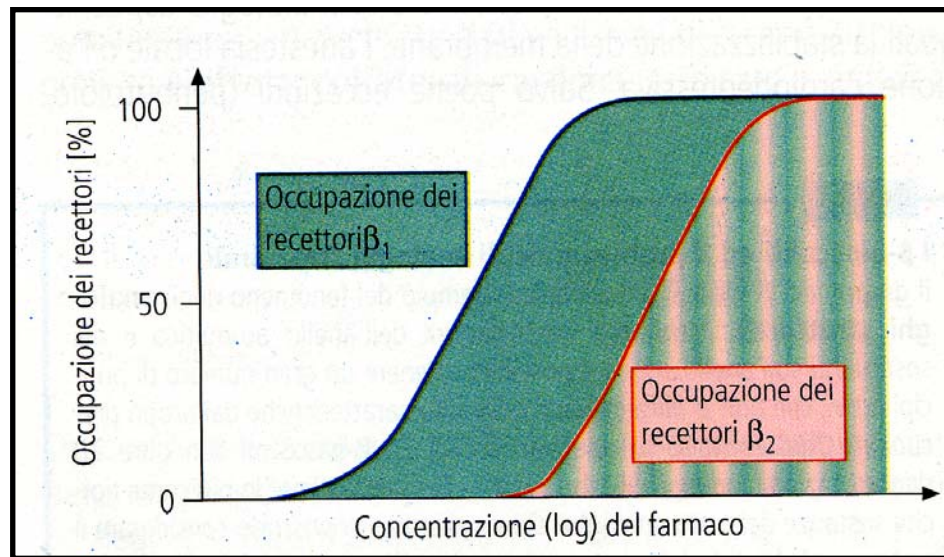
- Acebutololo
- Atenololo
- Labetalolo
- Metoprololo
- Nadololo
- Pindololo
- Propanololo
- Timololo



**Figura 10-6.** Effetto di un'iniezione di adrenalina, prima e dopo propranololo, in un cane anestetizzato. In presenza di un agente beta bloccante, l'adrenalina non aumenta più né la forza di contrazione (misurata mediante un misuratore di tensione attaccato alla parete ventricolare), né la frequenza cardiaca. La pressione arteriosa è ancora accresciuta dall'adrenalina perché la vasocostrizione non è bloccata (riprodotta, previo consenso, da Shanks RG: The pharmacology of beta sympathetic blockade. *Am. J. Cardiol.* 1966; 18: 31).

## $\beta$ -bloccanti

	$\beta_1$	$\beta_2$
<b>Propranololo</b>		
<b>Atenololo *</b>		
<b>Metoprololo *</b>		



## **Impieghi terapeutici $\beta$ -bloccanti**

- **ipertensione**
- **angina pectoris**
- **profilassi del reinfarto**
- **glaucoma**
- **aritmie sopraventricolari**
- **emicrania**

## **Controindicazioni all'uso dei $\beta$ -bloccanti**

- **malattie polmonari ostruttive**
- **bradicardia**
- **turbe della conduzione**

# Propranololo usi Terapeutici

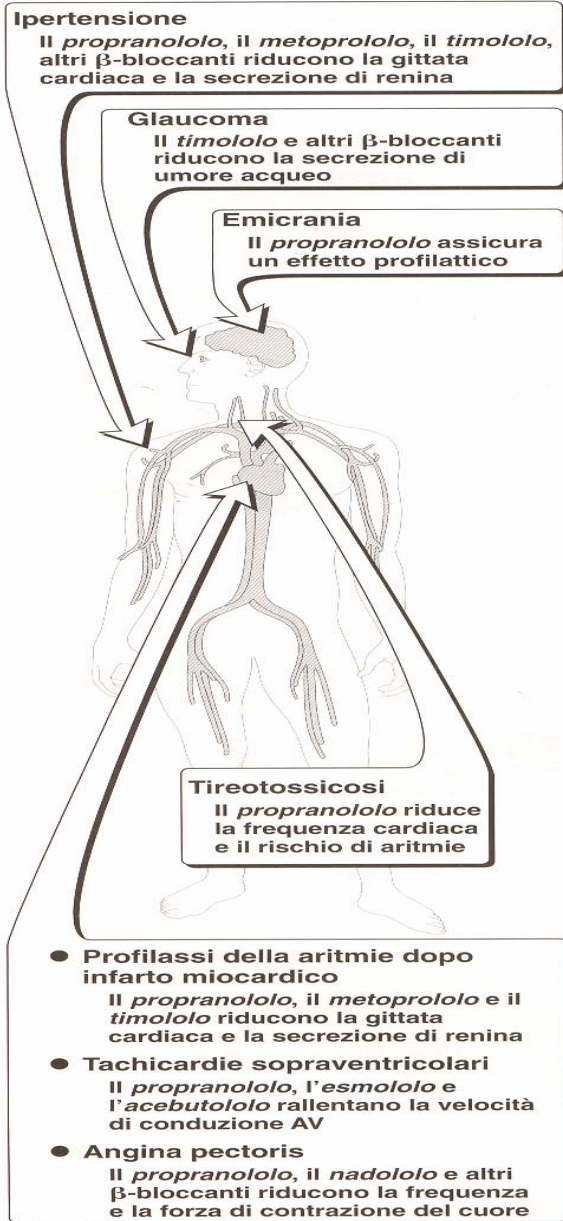
- Eemicrania
- Ipertiroidismo bloccano la stimolazione simpatica
- Angina pectoris diminuisce il fabbisogno di ossigeno
- Infarto del miocardio

# Propanololo Usi Terapeutici

- 4-6h
- Riduce la gittata cardiaca con bradicardia
- Vasocostrizione periferica riduzione della pressione sistolica e distolica.
- Aumento della ritenzione di sodio collegata alla ridotta perfusione renale
- Disturbi del metabolismo del glucosio
- Glaucoma diminuzione della secrezione di umore acqueo

# Propanololo effetti collaterali

- Broncocostrizione
- Aritmie
- Disfunzione erettile
- Disturbi del metabolismo ipoglicemia da digiuno



E

I

C  
 la  
 c  
 c  
 l  
 b  
 n

A

E

**Figura 7.9**  
 Alcune applicazione cliniche dei  $\beta$ -bloccanti.

# Timololo e Nadololo non selettivi

- Timololo 4-6h
- Nadololo 14-24h
- Usati nel glaucoma

# Acebutololo, atenololo, metoprololo

- Antagonizzano i recettori  $\beta_1$  a dosi 50-100 volte inferiori.
- Utili nei pazienti ipertesi con funzione polmonare alterata
- Miori effetti sui vasi periferici ( $\beta_2$ )

# Pindololo e acebutololo

- Stimolano debolmente i recettori  $\beta_1$  e  $\beta_2$  ma bloccano le catecolamine endogene
- Minori effetti metabolici
- Pazienti ipertesi con moderata bradicardia

# Labetalolo

- $\beta$  bloccante con attività anti- $\alpha$ 1 quindi non provoca vasocostrizione periferica
- Ipertesi anziani o di razza nera
- Ipotensione ortostatica

## **$\beta$ -bloccanti con attività simpaticomimetica intrinseca (agonisti parziali)**

acebutololo  
pindololo

antagonisti delle catecolamine endogene  
agonisti  $\beta_1$

### **Usi terapeutici**

- **ipertensione con lieve bradicardia**
- **ipertensione nei diabetici**

Figura 10-5. Strutture di alcuni antagonisti ai recettori beta-adrenergici (il labetalolo è un  $\alpha_1$ ,  $\beta$ -bloccante, N.d.T.).

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

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

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

<sup>2</sup> Effetti come agonista parziale sui recettori  $\beta_2$ .

<sup>3</sup> La biodisponibilità è dose dipendente.

