

MEDICAMENTE CU ACTIUNE CARDIOVASCULARĂ: SIMPATOMIMETICELE

Șerban Bubenek

79

I. SISTEMUL NERVOS VEGETATIV (SNV): elemente de anatomie și fiziologie

SNV acționează pe cale nervoasă și umorală în scopul:

- a. *modulării funcțiilor organice* la nivel: cardiac (frecvență, forță de contracție), vascular (diametrul vaselor), musculatura netedă (bronșică, gastro-intestinală, vezica urinară, pupilară: producând relaxare sau contracție)
- b. *modulării unor funcții secretorii exocrine* (glande salivare, lacrimale, nazale)
- c. *modulării activității metabolice* (glicogenoliza, lipoliza)

SNV este controlat de către centrii nervoși din măduva spinării, trunchiul cerebral și hipotalamus, aflați la rândul lor sub control central (cu precădere în cortexul limbic).

I.A. Sistemul nervos vegetativ simpatic (SNVS)

SNVS își are originea în neuroni situați în măduva spinării între nivelele T1 –L2. Axonii acestor neuroni (fibre preganglionare) părăsesc măduva spinării pe calea rădăcinilor anterioare și fac sinapsă cu neuronii din lanțurile ganglionare simpatică paravertebrale dar și în alți ganglioni (celiac, mezenteric, hipogastric).

Din stația ganglionară pleacă alți axoni (fibrele postganglionare) fie ca nervi simpatici (care inervează viscerele) fie ca nervi spinali (care inervează musculatura netedă din rețeaua vasculară periferică și glandele sudoripare).

În ceea ce privește nervii simpatici care inervează musculatura netedă vasculară: fibrele care inervează rinichiul, intestinul, splina și pielea sunt vasoconstrictoare, iar cele care inervează vasele cerebrale, coronare și de vasele de la nivelul musculaturii scheletice sunt predominant vasodilatatoare: astfel stimularea simpatică, produce vasoconstricție dar și redistribuție.

Din punct de vedere farmacologic, toate fibrele preganglionare simpatică sunt colinergice (au ca neurotransmițătoer: acetilcolina- ACH care acționează pe receptorii de tip nicotinic).

Toate fibrele simpatică postganglionare sunt adrenergice (au ca neurotransmițător noradrenalina –NoAD, adrenalina – AD este prezenta în cantități minimale) cu excepția fibrelor postganglionare care inervează glandele sudoripare, mușchii piloerectori și unele vase sanguine (acestea sunt colinergice).

La nivelul medulosuprarenalei, stimularea fibrelor preganglionare produce eliberarea în circulație de catecolamine: 80-90 % AD iar NAD în cantități foarte mici.

În organism, sinteza celor trei catecolamine naturale (AD, NAD și dopamina) începe de la fenilalanina.

După eliberarea la nivelul terminațiilor nervoase presinaptice, NAD urmează 3 căi:

- 80 % re-captare (re-uptake) în terminația nervoasă
- trecere în circulație
- metabolizare

Recaptarea în terminațiile nervoase presinaptice (uptake1) este o sursă importantă de NAD, care se adaugă sintezei, se face prin transport activ și implică 2 sisteme:

- sistemul responsabil de preluarea în citoplasmă
- sistemul responsabil de transportul din citoplasmă în veziculele de depozitare

Sistemele de transport activ necesită prezenta Mg^{++} și ATP și sunt accelerate de Li^+ și blocate de antidepresivele triciclice și cocaină. La nivelul musculaturii netede mai există și un al doilea tip de recaptare: re-captarea postsinaptică (uptake 2) care ar fi decisiv pentru sfârșitul acțiunii AD, eliberată din MSR.

Catecolaminele eliberate de către MSR și terminațiile nervoase, trec în circulație unde sunt metabolizate rapid în ficat, rinichi, intestin cu ajutorul a două enzime MAO (monoaminoxidaza) și COMT (catecolamintransferaza) iar metaboliții lor (acidul vanil-mandelic, metanefrina, normetanefrina) sunt eliminați prin urină.

Catecolaminele acționează prin intermediul receptorilor adrenergici-RA (tip α cu subtipurile α_1 și α_2 , tip β cu subtipurile β_1 și β_2 , dopmaminergici cu subtipurile DA1 și DA2) de la nivelul diverselor țesuturi iar efectele stimulării lor sunt evidențiate în tabelul 1.

Exista și un receptor β_3 , 3 subtipuri de α_1 și α_2 și alte 5 subtipuri DA: nu cunoaștem rolul lor.

Tabelul 1.

ORGAN	Receptor și Efect organic
CORD	β_1 , β_2 , DA1: \uparrow FC, forță contracție, automatism, cronotropism, excitabilitate α_1 creștere: \uparrow forță contracție
ARTERE	β_1 : vasodilatație coronariană β_2 : vasodilatație în musculatura scheletică α_1 și α_2 : vasoconstricție (coronariană, pulmonară, renală, splahnă, piele, musc. scheletică) DA1 și β_2 : vasodilatație renală și splahnică
VENE	α_1 și α_2 : vasoconstricție β_2 : vasodilatație
Plămân	β_2 : bronhodilatație și inhibiția secrețiilor α_1 : bronhoconstricție
Stomac-in- testin	α_1 , α_2 , β_2 : scăderea motilității α_1 , α_2 : contracția sfincterelor, inhibiția secrețiilor
Rinichi	β : stimularea secreției de renină
Ficat	β_2 , α : glicogenoliză β_2 : gluconeogeneză
Vezica urinară	α : contracția sfincterului β_2 : relaxarea detrusorului
Uter	α_1 : contracție uterină β_2 : relaxare uterină
Pancreas	β_2 : creșterea secreției de insulină α_1 , α_2 : scăderea secreției de insulină
Ochi	α_1 : Midriază + relaxarea musc. ciliare
Trombocit	α_2 : Inițiere agregare trombocitară
Adipocite	β_3 : lipoliză

Față de concepția clasică care a categorisit receptorii în α și β în funcție de efectele adrenalinei, concepția modernă împarte receptorii adrenergici în funcție de efectele periferice ale fiecărui agonist al receptorilor adrenergici.

Astfel, AD și NAD sunt echipotente pe β_1 , dar receptorii β_2 sunt mai sensibili la AD decât la NAD. Receptorii α_1 sunt responsabili de cele mai multe efecte periferice ale NAD deși atât AD cât și NAD sunt agoniști pe ambele tipuri de receptori α .

Receptorii α : α_1 sunt postsinaptici iar cei α_2 predominant presinaptici (α_2 răspund la AD circulantă, inhiba activitatea nervoasă SNVS iar stimularea centrală α_2 deprimă descărcarea SNVS și produce: scăderea DC, FC, RVS, contractilității, returnului venos).

Există și receptorii α_2 postsinaptici care sunt prezenți în SNC (produc hiperpolarizare) dar și la nivel trombocitar (provoacă agregare plachetară).

Receptorii β : - receptorii β_1 sunt postsinaptici (răspund la NAD)

- receptorii β_2 sunt presinaptici (răspund la catecolaminele circulante și astfel modulează activitatea SNVS prin creșterea eliberării neuronale de NAD)
- receptorii β_3 se găsesc în adipocite

Receptorii DA: DA1 sunt presinaptici și se găsesc în musculatura netedă vasculară (renal, splahnic, coronarian, cerebral) și produc vasodilatație, dar și în tubii renali unde produc inhibiția reabsorbției sodiului și stimularea diurezei.

Receptorii DA2 presinaptici inhibă eliberarea de dopamină.

Reamintim că în structura SNVS există și fibre postganglionare care nu sunt adrenergice ci sunt colinergice (glandele sudoripare, mușchii piloerectori și unele arteriole din piele, mușchi striati). Există și receptori colinergici neinervați (la nivelul musculaturii netede vasculare) care răspund doar la agoniști circulanți, efectele colinergice pe vase sunt minime, dar sunt implicați în atacul vago-vagal.

RA sunt structuri proteice constând dintr-o matrice hidrofobă transmembranară și un lanț intracelular (acesta face diferența între tipul α și tipul β) legat de proteinele G membranare. Proteinele G mediază gena sistemelor de tip al 2-lea mesager (enzimele: adenilat ciclaza-AC, fosfodiesteraza-FDE și canalele ionice de Ca^{++} și K^+) care produc activarea mecanismelor intracelulare.

Există diferențe între mecanismele intracelulare declanșate de activarea diferitelor tipuri de RA.

Astfel, *stimularea receptorilor $\beta 1$ și $\beta 2$* , activează proteina Gs care va activa AC iar aceasta la rândul ei va crește concentrația de AMPc. Apoi AMPc va activa enzimele intracelulare (al 3 lea mesager) care vor modifica în final funcția celulară.

La nivel cardiac al 3 lea mesager este proteinkinaza activată de către AMPc, care va produce fosforilarea canalelor de Ca^{++} și consecutiv intrarea unei cantități mari de Ca^{++} și va produce în final contracție miocardică. Stimularea RA $\alpha 1$ (de exemplu în musculatura netedă vasculară) nu modifică concentrația de AMPc, dar activează proteina Gq care activează fosfolipaza C membranară (FCM). FCM va hidroliza PIP2 (fosfatidinositolul) în inozitoltrifosfat (PIP3) care produce modificări în legarea și concentrația Ca^{++} intracelular.

Stimularea RA $\alpha 2$ (ca și stimularea receptorilor colinergici M2) activează proteina Gi care va inhiba AC și în final canalele de Ca^{++} , dar activează canalele de K+, fosfolipazele C și A2.

I.B. Sistemul nervos vegetativ parasimpatic (SNVP)

SNVP își are originea în neuronii motori ai perechilor de nervi cranieni III, VII, IX, X, în trunchiul cerebral și în măduva spinării la nivel sacrat.

Axonii acestor neuroni (fibre preganglionare colinergice) sunt fibre lungi ce ajung în imediata vecinătate a organelor inervate unde fac sinapsă cu neuronii din ganglionii parasimpatici (fie ganglioni bine definiți fie structuri difuze ca la nivel vascular) și acționează pe receptori nicotiniici.

Din stația ganglionară pleacă alți axoni scurți (fibrele postganglionare, tot colinergice) care acționează la nivel organic pe receptori muscarinici.

Nervul vag conține majoritatea nervilor parasimpatici și inervează toate organele toraco-abdominale cu excepția tractului digestiv distal, vezicii urinare și organelor sexuale care sunt inervate de fibrele din măduva sacrată.

Ochiul are de asemenea o inervație parasimpatică foarte importantă prin nervul oculomotor (III) iar glandele salivare, lacrimale și nazale sunt inervate de nervii V și IX.

Toate fibrele parasimpatice sunt colinergice având ca neurotransmițător ACH dar sinapsele postganglionare sunt modulate și de serotonina, GABA, peptide opioide.

În organism, sinteza ACH are loc în citoplasma terminațiilor nervoase prin combinația dintre colină și acetat. După eliberarea în fanta sinaptică, ACH este scindată de către ACH-esteraza (ACHE) (sintetizată local), tot în colină

și acetat. Colina este recaptată în terminația nervoasă și reutilizată pentru sinteza ACH.

Există și butiril-colinesteraza (pseudocolinesterază sau ACHE plasmatică) sintetizată în ficat și care nu pătrunde în joncțiunea neuromusculară.

ACH acționează prin intermediul receptorilor nicotinici (la nivel preganglionar) și al receptorilor muscarinici-RM (la nivel postganglionar).

Există 5 subtipuri de RM: M1-M5.

RM sunt la fel ca și RA tot structuri proteice cu un lanț intracelular legat de proteinele G. Proteinele G mediază geneza sistemelor de tip al 2 lea messenger:

- AMPc pentru M2 și M4
- PIP3 pentru M1, M3, M5

M1 se găsesc predominant în SNC și stomac, cresc secreția gastrică iar pirenzepina este agent agonist selectiv pe M1.

M2 se găsesc predominant în cord și CNS și produc bradicardie.

M3 se găsesc predominant în SNC, în țesuturile glandulare gastro-intestinale și respiratorii, și musculatura netedă bronșică, stimulând secreția acestora.

M4 se găsesc predominant în cord și plămâni, cu funcție inhibitorie.

M5 se găsesc predominant în SNC dar funcția lor nu este cunoscută.

Nu se cunosc agenți agonști selectivi pentru M2-M5.

II. SIMPATOMIMETICELE (SM)

SM sunt medicamente care mimează parțial sau total stimularea nervoasă sau descărcarea MSR.

Clasificare SM:

- SM directe (agoniști ai RA) (acționează direct asupra receptorilor adrenergici, efectele lor sunt potențate prin denervarea simpatică, ce împiedică recaptarea și respectiv inactivarea neurotransmițătorului în terminațiile nervoase și mărește suprafața receptoare disponibilă)

- *catecolice*: - endogene: AD, NAD, Dopamina
- sintetice: isoprenalina, dobutamina, dopexamina, fenoldopam, ibopamina
- *non-catecolice*: fenilefrina, metoxamina

- SM indirecte (produc eliberarea de NAD din terminațiile nervoase, efectele lor sunt micșorate sau anulate prin denervarea simpatică, care exclude terminațiile presinaptice, de cocaină, care impermeabilizează membrana

presinaptică la simpatomimeticele indirecte și de rezepină, care epuizează depozitele de noradrenalină): amfetaminele

- SM mixte (directe și indirecte): Dopamina, Efedrina, Metaraminol

- alte SM care acționează prin mecanisme non-adrenergice, (în particular inotrop pozitive):

- scad degradarea AMPc: Inhibitorii de FDE

- cresc cantitatea de Ca⁺⁺ intracelular prin alt mecanism decât cel adrenergic:

(digoxin, sarurile de calciu, glucagonul)

- cresc raspunsul proteinelor contractile la Ca⁺⁺: sensibilizatorii de Calciu

(Levosimendan, pibomendan etc.)

Acestea nu vor fi discutate în prezenta lucrare.

Din punct de vedere al activității lor, simpatomimeticele se mai pot clasifica astfel în următoarele grupe:

- simpatomimetice cu spectru larg de activitate (au acțiuni alfa- și beta-adrenergice);

- simpatomimetice folosite ca antihipertensive și vasoconstrictoare (au acțiuni alfa-adrenergice vasoconstrictoare și beta₁-adrenergice, stimulante miocardice);

- simpatomimetice bronhodilatatoare, vasodilatatoare și relaxante uterine (au acțiuni beta₂-adrenergice).

II.1. Catecolaminele

Catecolaminele sunt inactivate de MAO intestinală, deci trebuie administrate parenteral și deoarece au timpi de înjumătățire prin eliminare foarte mici trebuie administrate în perfuzie continuă.

Adrenalina (AD): este un α și β agonist (de 2-10 ori mai potentă pe receptorii α decât NAD și de 100 de ori mai potentă pe receptorii β decât Isoprenalina).

Efectele globale cardiovasculare ale AD sunt dependente de doză:

- dozele mici 15 – 25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min.}$: au efect predominant β_2 de vasodilație splanhnică și la nivelul musculaturii scheletice cu scăderea RVS, TAd, dar TAm rămâne constantă.

- dozele medii de 50 – 70 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min.}$ încep să aibă efect β_1 : creștere a FC, a contractilității, a DC și a TAs.

- dozele mari (mai mari de 100-150 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) au atât efect β_1 cât și α marcată, producând vasoconstricție renală, splahnică, mucoasă și cutanată, creșterea importantă a TAS și RVS și DC poate scădea.

În același timp în teritoriul coronarian și cerebral fluxul sanguin este crescut deoarece AD produce vasodilatație în musculatura striată, și circulațiile cerebrală și coronariană.

AD produce creșterea metabolismului și a consumului de oxigen al miocardului, efect comun și uneori deleteriu al catecolaminelor, în special la pacientul coronarian.

Alte efecte:

- pe mucoasa bronșică: β_2 = bronhodilatație
- efecte oculare: α_1 = contracția musculaturii radiale a irisului (midriază) și relaxarea musculaturii ciliare
- efecte urinare: β_2 stimulare = relaxarea detrusorului vezicii
 α stimulare = contracția trigonului și sfincterului
- efecte gastro-intestinale: α = relaxare musculară, contracția sfincterelor, scăderea secrețiilor
- efecte metabolice (doar AD spre deosebire de alte catecolamine):
 - β_1 și β_3 : glicogenoliză și lipoliză
 - α_1 : inhibiția secreției de insulină = hiperglicemie
- efecte hematologice: α_2 = agregare plachetară

Indicații:

- de elecție în tratamentul șocului anafilactic (0,5 – 1 mg. i.m. sau i.v.)
- de elecție în managementul șocului cardiogen (1 mg. i.v. la fiecare 3 minute sau IOT)
- inotrop în stările de debit cardiac scăzut (> 50 – 70 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)
- ca adjuvant al anesteziilor locale
- topic hemostatic

Noradrenalina(NAD)

NAD are un efect zero / slab pe receptorii β_2 , slab efect β_1 .

Efectul său predominant și aproape exclusiv este α_1 , producând vasoconstricție arterială și venoasă în toate teritoriile (piele, rinichi, ficat) cu creșterea TAS, TAd, PAP, PVC, RVS, RVP și scăderea întoarcerii venoase. Creșterea RVS și scăderea întoarcerii venoase tind să scadă DC.

FC va scădea datorită activării baroreflexelor. Per global, DC nu scade dar VO₂ crește.

Dozele mari produc scăderea fluxului sanguin renal.

Indicații:

- tratamentul hipotensiunii din șocul septic cu RVS scăzute în scopul men-

ținerii unei - TAM \geq 65 mm Hg.

- terapia hipotensiunii arteriale refractare după chirurgia feocromocitomului
- terapia hipotensiunii arteriale prin scăderea RVS și vasodilatație după chirurgia cardiacă
- temporar, în șocul hipovolemic sever cu hipotensiune până la resuscitarea volemică corectă
- în șocul cardiogen pentru menținerea presiunii de perfuzie coronariană și cerebrală până la aplicarea tratamentului etiologic

Dopamina (DA)

DA este un important neurotransmițător la nivelul sistemului nervos central (nucleii bazali, hipofiză, cu rol în scăderea secreției de prolactină dar și ventriculul IV-aria chemoreceptorie cu rol de trigger în greață și vărsătură) dar și periferic, și este precursorul natural al AD și NAD.

Este un simpatomimetic cu efecte atât directe cât și indirecte.

Este un α , β și DA1 agonist, cu efect dependent de doză:

- dozele mici $< 3- 5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ acționează doar pe receptorii DA1 producând vasodilatație renală și splahnică cu creșterea fluxului sanguin în aceste teritorii
- dozele de $5 - 10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$: apare și predomină efectul inotrop pozitiv β_1 cu creșterea debitului cardiac (prin creșterea forței de contracție dar și tahicardie) și a TAs. Nu se modifică RVS și se păstrează efectul DA1. Este mai puțin cronotropă și mai puțin aritmogenă decât AD, iar principalul dezavantaj este creșterea PAP.
- dozele $>15 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$: predomină efectul α_1 cu vasoconstricție și efecte globale cardiovasculare superpozabile cu cele ale NAD.

Indicații DA:

- inotrop pozitiv
- vasoconstrictor (în doze mari): tratamentul hipotensiunii din șocul septic cu RVS scăzute în scopul menținerii unei - TAM \geq 65 mm Hg.
- indicația de "protecție renală" profilactică la pacientul critic este discutabilă și nu mai reprezintă o indicație terapeutică certă.

Isoprenalina (ISO): este doar β_1 și β_2 agonist (nu are efect α)

Stimularea β_1 produce creșterea contractilității și tahicardie, iar stimularea β_2 vasodilatație la nivelul musculaturii scheletice și bronhodilatație. DC crește prin efectul β_1 la care se adaugă creșterea întoarcerii venoase, RVS scade, TAs este stabilă dar TAd scade (de evitat la coronarieni la care va scădea fluxul coronarian), iar VMO2 crește substanțial.

Poate produce aritmii severe prin creșterea automatismului nodului SA, vitezei conducerii atriale, la nivel nod AV și ventricular.

Indicații:

- bradiaritmie sau bloc atrioventricular sever (post infarct miocardic- dar temporar până la montarea unei sonde de stimulare, post transplant cardiac – cord denervat) indicație de elecție
- inotrop pozitiv: în cazuri bine selecționate, asociat altor inotrope în sindroamele de debit cardiac scăzut cu vasoconstricție periferică și pulmonară severă, sau în insuficiența cardiacă dreaptă deoarece scăderea presarcinii previne leziunile de stază hepatică
- bronhodilator: rareori, se administrează sub formă de aerosoli, în inhalatii sau per lingual.

Dobutamina (DO) este un puternic agonist β_1 , și are efecte moderate de stimulare β_2 și α .

DC crește în principal prin creșterea contractilității, la dozele uzuale fără creșteri mari ale FC și TA, ceea ce explică faptul că creșterea de VMO₂ este mai mică decât în cazul altor catecolamine. Ameliorarea DC produce ameliorarea perfuziei splahnice și renale, diureză și scăderea presiunilor de umplere.

Efectul pe DC crește pe măsura creșterii dozei administrate (domeniu terapeutic: 5 – 15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) iar tahicardia și aritmiile sunt mai rare decât la alte catecolamine.

Indicații:

- inotrop de elecție în stările de debit cardiac scăzut (inclusiv în șocul septic cu disfuncție miocardică, post chirurgie cardiacă)
- inotrop de elecție (recomandat și de ghidurile de cardiologie alături de levosimendan) în insuficiența cardiacă acută cu debit mic, hipotensiune sau hipoperfuzie periferică și vasoconstricție periferică.

Dopexamina (Dx) este un agonist β_2 și DA1 și slab DA2.

Efecte:

β_2 : - creștere moderată contractilitate, FC și DC

- vasodilatație în musculatura scheletică

β_2 și DA1: vasodilatație renală și mezenterică

DA1: natriureză

Indicații:

- indicație formală în scopul ameliorării perfuziei splahnice

Fenoldopam: este un agonist DA1, care provoacă vasodilatație și natriureză, utilizat în perfuzie continuă în tratamentul urgențelor hipertensive.

Ibopamină: agonist non-selectiv DA1 și agonist DA2, cu efecte similare dopaminei, care poate fi administrat oral, la pacienții cu insuficiență cardiacă.

II.2. SM directe non-catecolice: fenilefrina, metoxamina

Fenilefrina: este un agonist α_1 , cu efect principal vasoconstricția periferică (venoconstricția >>> arterioconstricția), care mimează efectele NAD dar are durată mai mare.

Este utilizat în anestezie în scopul evitării hipotensiunii din anestezia rahidiană, circulația extracorporală, sau contracarării efectelor hipotensive ale inhibitorilor enzimei de conversie.

Metoxamina: este tot un agonist α , care produce vasoconstricție arterială puternică cu creșterea severă TAs, TAd, bradicardie reflexă și reducerea DC.

II. 3. SM mixte (directe și indirecte): Efedrina, Metaraminol

Efedrina: este un alcaloid conținut de diferite specii de Ephedra, agonist direct și indirect pe receptorii α_1 , β_1 și β_2 cu efecte cardiovasculare similare AD dar cu durată de acțiune mai lungă de 10 ori decât AD. Molecula sa este solubilă, trece ușor prin membrane și, spre deosebire de AD, este mai stabilă, ceea ce explică absorbția din intestin, efectele nervoase centrale, durata prelungită de acțiune, precum și faptul că acționează indirect (nu se poate fixa decât în mică măsură pe receptorii adrenergici); pătrunde însă în terminațiile simpatice și eliberează NAD. Poate produce tahicardie și aritmii. Efectul pe RVS este minim, dar per total, efectul său vasoconstrictor modest este avantajos prin comparație cu vasoconstrictoarele pure deoarece preservează fluxul sanguin uterin. Fluxul sanguin renal și cel splahnic scad. Provoacă stimulare psihomotorie, înlătură senzația de oboseală.

Alte efecte cu aplicație clinică: bronhodilatație, decongestionant mucos în aplicație topică

Nu este metabolizată de către MAO intestinală și este activă și pe cale orală. Injectarea repetată și la intervale scurte este urmată de efecte din ce în ce mai scurte (fenomen de tahifilaxie, produs probabil prin epuizarea depozitelor de noradrenalina, prin intermediul căreia acționează).

Indicații:

- tratamentul hipotensiunii datorate blocadei simpatice din anestezia loco-regională, în special la pacientele obstetricale
- tratamentul hipotensiunii din cursul anesteziei generale

- bronhodilatator
- decongestionant nazal.

Metaraminolul: agonist direct și indirect pe receptorii α și β , cu efect predominant α care produce vasoconstricție arterială puternică, creșterea TA și bradicardie reflexă.

II.4. SM cu spectru limitat (SM bronhodilatatoare, vasodilatatoare și relaxante uterine)

Aceste medicamente au structură aminică, caracterizată prin prezența unui substituent voluminos în grupa amină, care nu permite atașarea de alfa-receptori și explică selectivitatea cu care aceste medicamente acționează pe receptorii beta-adrenergici.

Aceste amine, agoniști predominant β_2 selectivi (*salbutamol*, *fenoterol*, *salmeterol*, *terbutalină*, *ritodrină*), au acțiuni predominant beta-adrenergice, fiind utile ca bronhodilatatoare în astmul bronșic, ca vasodilatatoare în afecțiuni vasculospastice periferice sau ca relaxante uterine.

Agoniștii β_2 selectivi sunt substanțe necatecolice, cu acțiune parțial agonistă (efectul lor maximal β_2 este mai slab decât al isoprenalinei) și numai parțial selectivi pe receptorii β_2 . Au acțiune predominant bronhodilatatorie (utilizați cu precădere în tratamentul bronhospasmului) dar și ei pot produce efecte nedorite legate de simularea: β tahicardie, aritmii, hiperglicemie etc.

Se administrează inhalator sau pe cale intravenoasă.

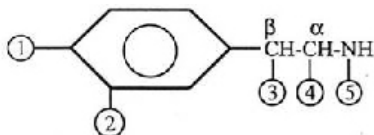
Salbutamolul: este cel mai utilizat agonist β_2 selectiv în tratamentul bronhospasmului (fie inhalator, fie prin nebulizare, fie intravenos bolus de 250 μg , sau în p.e.v. continuă: 5 μg / min, titrat).

Ritodrina: este un agonist β_2 utilizat ca tocolitic în scopul evitării avortului sau nașterii premature. Are și efecte β_1 care produc: tahicardie, hipopotasemie, hiperglicemie maternă și hipoglicemie fetală reactivă uneori fatală.

Utilizarea sa este limitată și de retenția de apă și sare cu risc de edem pulmonar. Nu poate fi utilizată la pacientele cu boli cardiovasculare preexistente sarcinii. Se administrează intravenos până la stoparea travaliului și apoi pe cale orală.

III. Relații între structura și proprietățile farmacologice ale simpatomimeticelelor

Toate SM au în comun nucleu feniletilaminic, de care se pot lega diverse grupări a căror structură va defini acțiunea farmacodinamică a SM respectiv (Fig.2).



- 1 și 2 = -OH, 4 = -H : moleculă instabilă
- 1 și 2 = -H, 4 = -CH₃ : moleculă stabilă
- 1, 2 și 3 = -OH, 4 = -H : acțiune directă
- 1, 2 și 3 = -H, 4 = -CH₃ : acțiune indirectă
- 5 = -H : acțiuni predominant alfa
- 5 = -CH₃ : acțiuni alfa și beta
- 5 = izopropil sau alt radical voluminos: acțiuni predominant beta

Catecolaminele : relația structură - proprietăți farmacologice

Gruparea OH

Catecolaminele (naturale su sintetice) – conțin doi radicali OH în pozițiile 3 și 4 ale nucleului benzenic, care asigură legarea de receptorii adrenergici și acționarea acestora, cu efecte maxime și – adrenergice.

Fenilefrina, la care lipsește o grupă OH, are efecte beta-adrenergice mult mai reduse, iar amfetamina și efedrina, la care lipsesc ambele grupe OH de pe nucleul benzenic, au proprietăți simpatomimetice indirecte. Prezența unei grupe OH la atomul de C din poziția beta a catenei laterale accentuează acțiunile alfa și beta-adrenergice, favorizând fixarea de receptori.

Catena laterală

Prezența unor substituenți voluminoși în grupa amină din capătul catenei laterale a catecolaminelor conduce la diminuarea efectelor alfa-adrenergice și la accentuarea celor beta-adrenergice.

Noradrenalina la care amina este nesubstituită are efecte alfa (vasoconstricție) și beta₁ (cardiostimulare).

Adrenalina, cu un substituent metil, are efecte alfa, beta₁ și beta₂ (bronhodilatație, vasodilatație).

Izoprenalina, cu un substituent izopropil, are efecte beta₁ și beta₂, fiind practic lipsită de efecte alfa.

Salbutamolul, cu un substituent t-butil, are efecte β_2 puternice, efecte β_1 relativ slabe și nu are efecte alfa-adrenergice.

Farmacocinetica SM este influențată și ea de către structura chimică.

Oxidrii fenolici fac molecula vulnerabilă la acțiunea enzimelor COMT și MAO, iar catecolaminele sunt inactivate în ficat și în tractul intestinal, fiind ineficiente pe cale orală și având efecte de scurtă durată.

Aminele necatecolice sunt mai rezistente, fiind active pe cale orală și având efecte prelungite. Substituirea cu un metil la carbonul alfa din catena laterală blochează oxidarea de către MAO, prelungind durata efectelor.

Oxidrii determină deasemenea o creștere a polarității moleculei, îngreunând trecerea prin membrane: catecolaminele se absorb minim digestiv iar efectele lor centrale sunt slabe.

Amfetamina și efedrina, nu au oxidrii fenolici (scăderea polarității crește liposolubilitatea, favorizând absorbția digestivă și ușurând pătrunderea cerebrală): se pot administra și pe cale orală și au efecte stimulante psihomotorii.

BIBLIOGRAFIE

1. Miller R. *Anesthesia*, 5th ed., Churchill Livingstone, Inc., 2000, p. 186-219
2. Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK. *Clinical Anesthesia*, Lippincott Williams & Wilkins, 2006, p. 137 - 166.
3. Aitkenhead AR, Rowbotham DJ, Smith G. *Textbook of Anaesthesia*, Churchill Livingstone, 2007, p. 110-126.