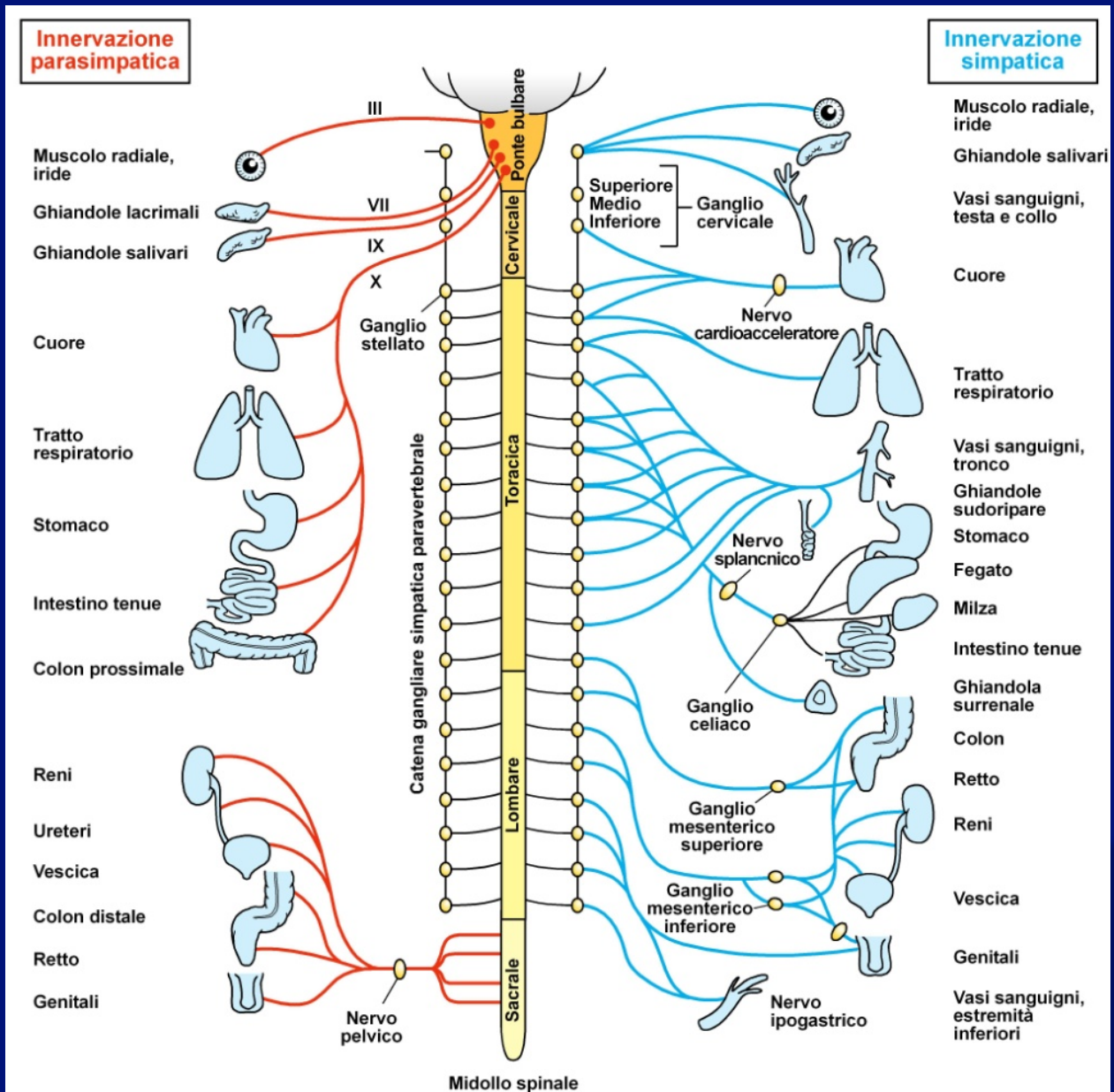
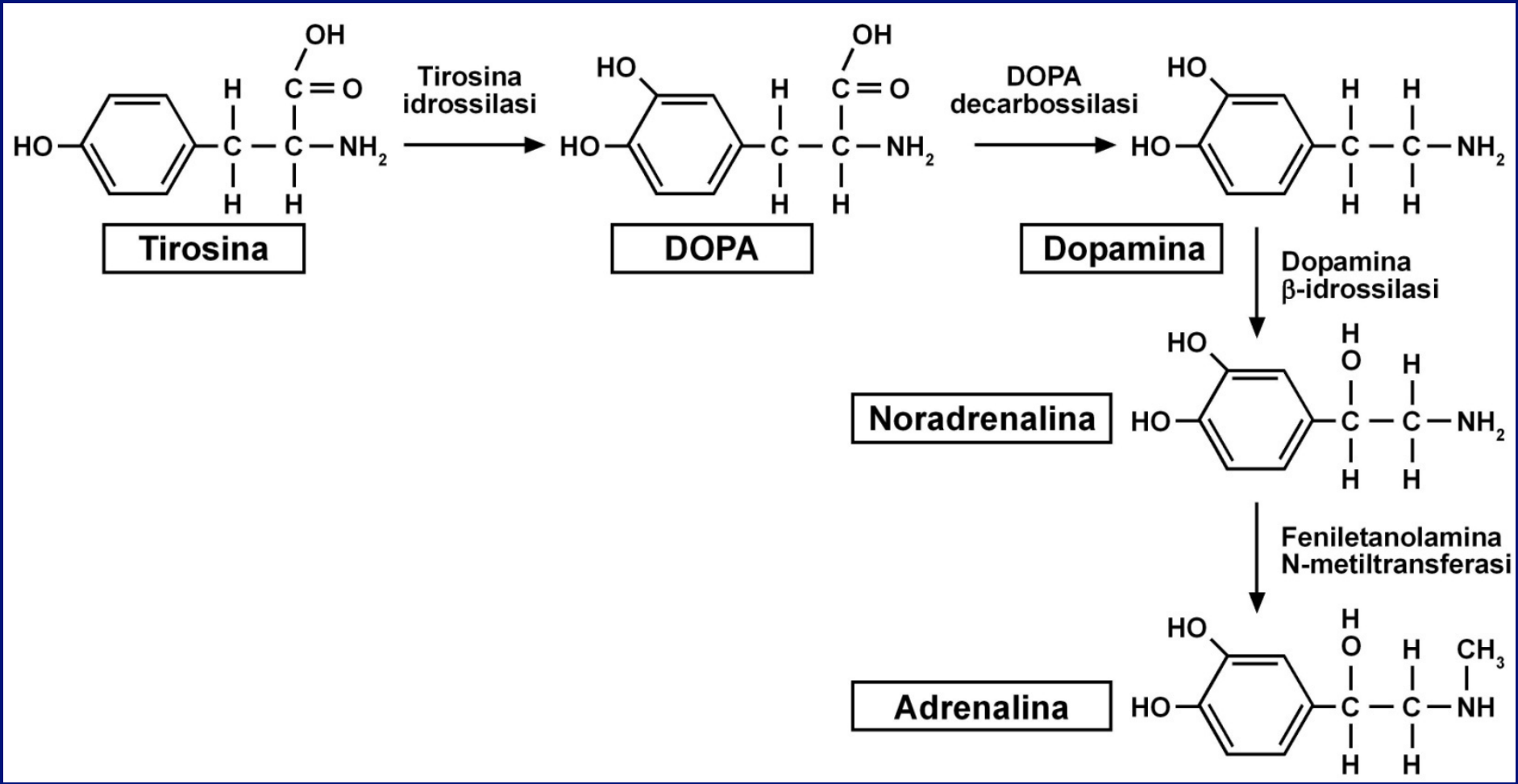


Innervazione simpatica e parasimpatica



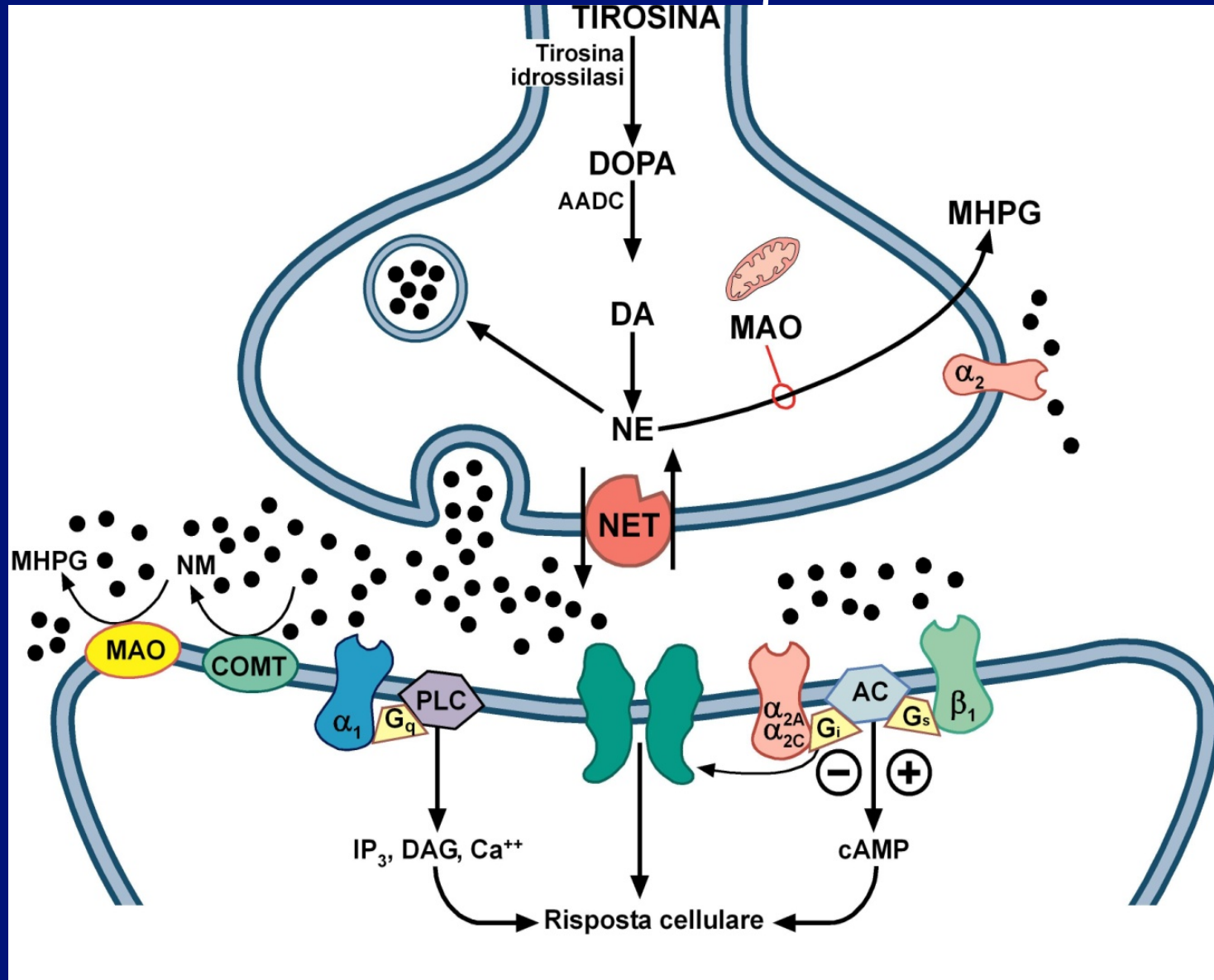
Sintesi delle catecolamine



FARMACI DEL SIMPATICO

- Re-uptake
 - Allontanamento (diffusione e assorbimento temporaneo a proteine plasmatiche)
 - Degradazione (MAO, COMT)
 - Deposito (da sintesi e re-uptake):
 - a) in pool mobile (utile all'arrivo del PA e spiazzabile con agonisti indiretti) e da qui (contro gradiente 1/200) in pool profondo (riserva); entrambi in granuli
 - b) In pool superficiale (libero nel citoplasma).
- In surrenali granuli di adrenalina:
- 1 molecola di ATP
 - 4 molecole di adrenalina
 - 1 proteina specifica (cromogranina)
 - 1 molecola di enzima (dopamina-beta-idrossilasi)

Meccanismi di trasduzione attivati dalla stimolazione dei recettori α e β



RECETTORI α_2

Famiglia

Sottotipi

Trasduzione

α_2

α_{2A}

\downarrow cAMP \uparrow K^+ \downarrow Ca^{++}

α_{2B}

\downarrow cAMP \downarrow Ca^{++}

α_{2C}

\downarrow cAMP

RECETTORI α_2 -ADRENERGICI

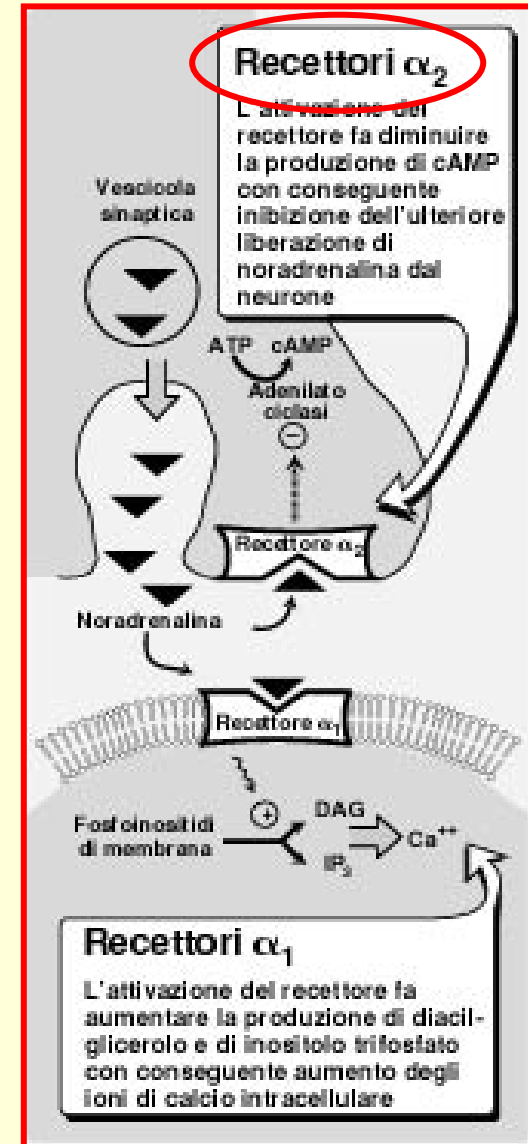
Localizzazione soprattutto presinaptica

La stimolazione dei recettori α_2 inibisce l'adenilato ciclasi attraverso una proteina G inibitoria (G_i) causando un abbassamento del contenuto intracellulare di AMPc e quindi una ridotta attivazione della PKA.

La proteina G_i determina anche attivazione dei canali al K^+ inward rectifier ed inibizione dei canali al Ca^{2+} voltaggio-dipendenti.

IPERPOLARIZZAZIONE

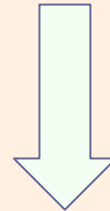
- Inibizione del rilascio dei neurotrasmettitori adrenergici
- Ridotta liberazione di Ach dai neuroni mienterici colinergici



RECETTORI α_2 -ADRENERGICI

Localizzazione postsinaptica

CONTRAZIONE muscolatura liscia vasale attraverso l'inibizione dell'**ADENILATO CICLASI** e riduzione dei livelli di **cAMP**



Non viene attivata la PKA che non può fosforilare la chinasi della catena leggera della miosina inattivandola

DISTRIBUZIONE E FUNZIONE DEI RECETTORI α_2

TERMINALI NERVOSI

Catecolaminergici

Gangli intramurali dello stomaco

inibizione liberazione NA

inibizione liberazione ACh

MUSCOLATURA LISCIA VASALE

Arteriole:

coronarie, pelle e mucose,
renali

contrazione

MUSCOLATURA LISCIA ORGANI

Stomaco

Intestino

rilassamento

rilassamento

RENE

Tubuli prossimali

diminuzione escrezione

Na^+ , k^+ , Cl^-

PANCREAS CELLULE β

diminuzione secrezione

insulina

PIASTRINE

aggregazione

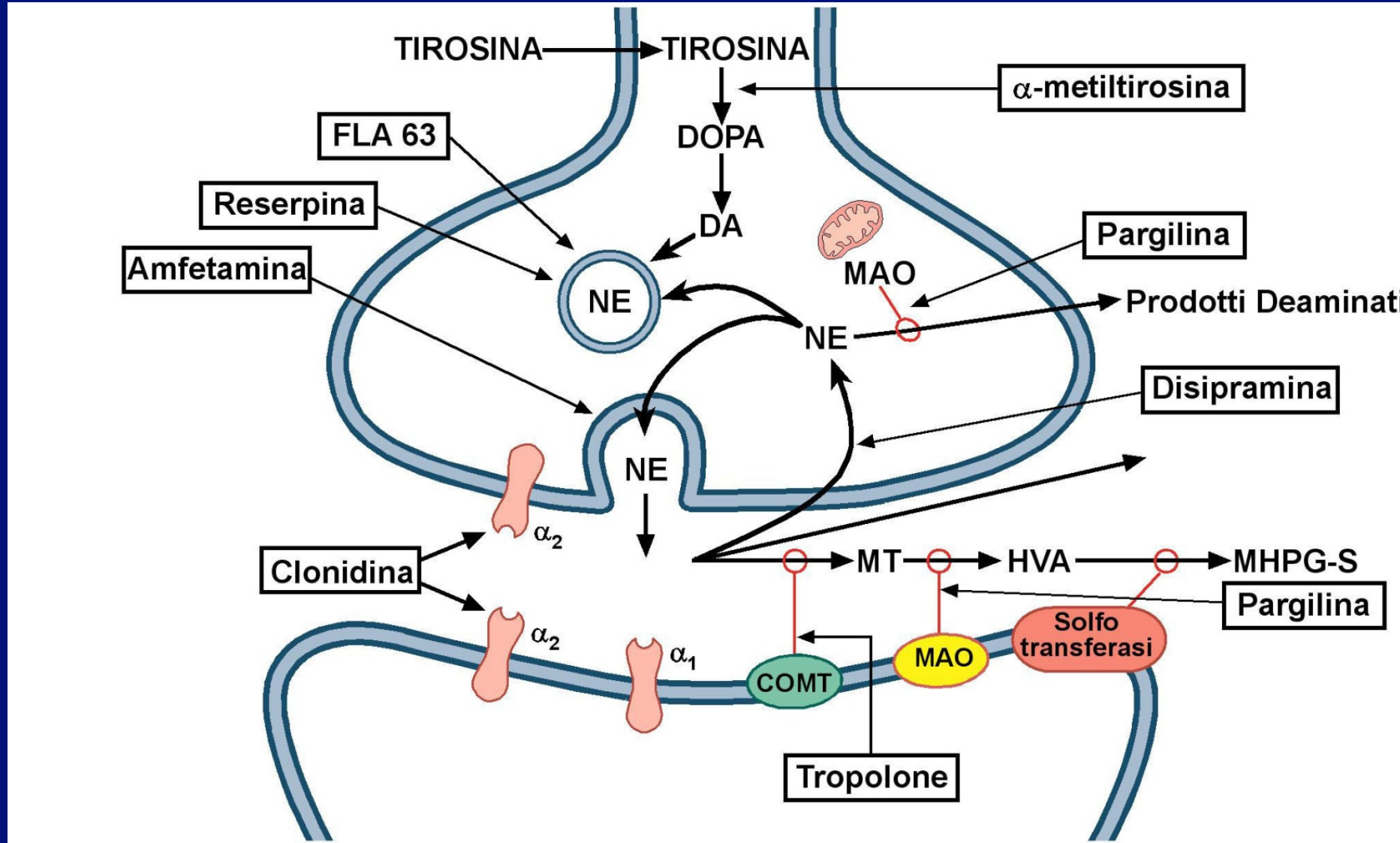
Recettore	Tessuto	Mecc. trasduzione	Risposta
α_1	<p><i>Muscolatura liscia vasale</i> <i>Muscolatura liscia organi</i> Stomaco, pareti dell'intestino Tratto genito-urinario, sfinteri <i>Fegato</i> <i>SNC</i></p>	<p>\uparrowIP₃/DAG \uparrowIP₃/DAG \uparrowIP₃/DAG \uparrow IP₃/DAG</p>	<p>Contrazione Rilassamento Contrazione Glicogenolisi, gluconeogenesi Stato di veglia Secrezione ACTH, LH</p>
α_2	<p><i>Terminazioni nervose</i> Catecolaminergiche Gangli intramurali dello stomaco <i>Muscolatura liscia vasale</i> <i>Muscolatura liscia organi</i> <i>Rene</i> <i>Pancreas</i> <i>Piastrine</i> <i>SNC</i></p>	<p>\downarrow cAMP \downarrow cAMP \downarrow cAMP \downarrow cAMP \downarrow cAMP \downarrow cAMP \downarrow cAMP</p>	<p>Inibizione liberazione NA Inibizione liberazione ACh Contrazione Rilassamento (presinaptico) Diminuzione escrezione Sali Diminuzione secrezione insulina Aggregazione Aumento secrezione GH</p>

Sistema cardiovascolare

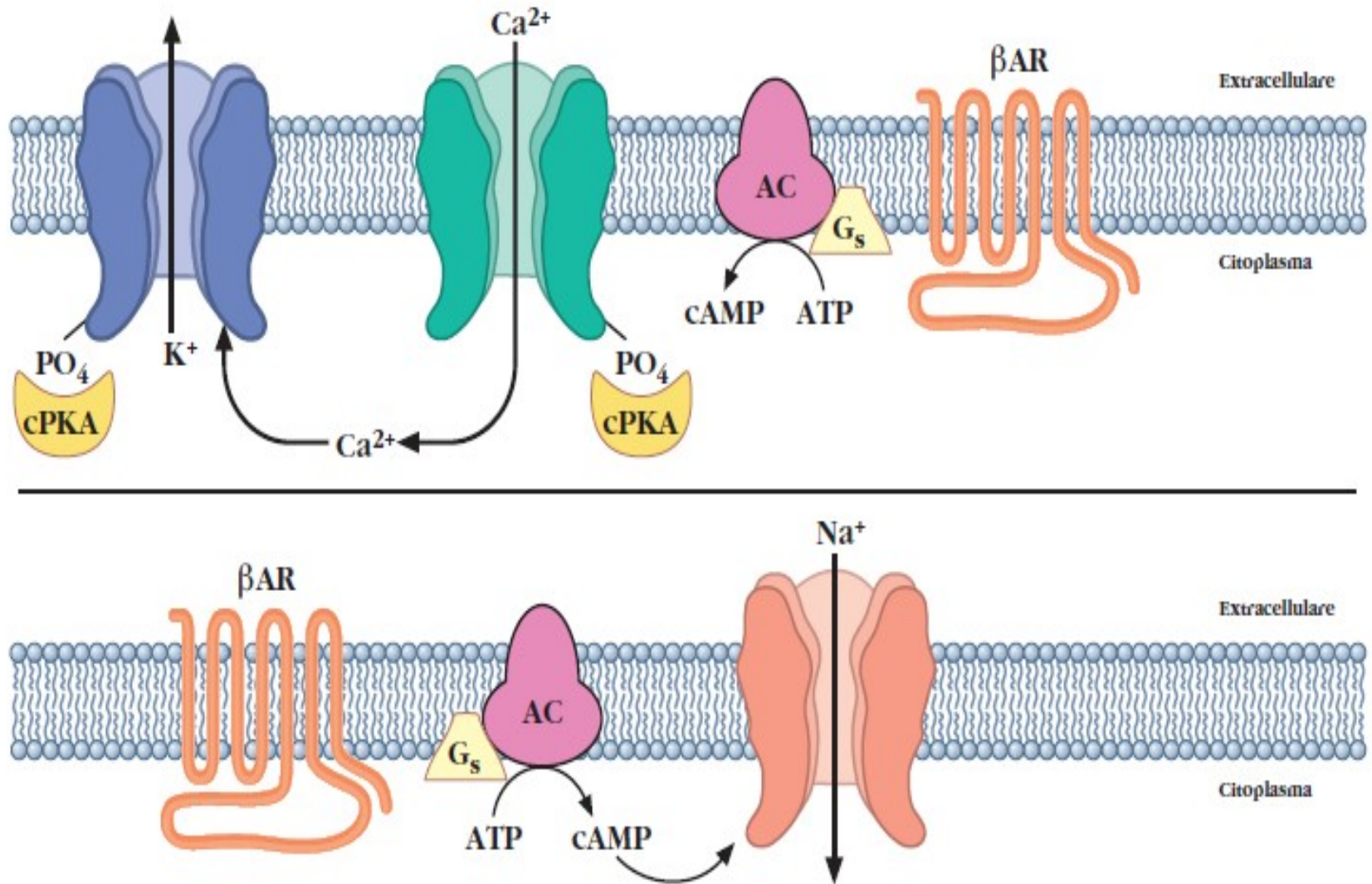
Gli alfa-2 agonisti, quando vengono somministrati per via endovenosa, inducono una risposta cardiovascolare bifasica. Inizialmente, la pressione sanguigna aumenta, a causa di un incremento della resistenza vascolare sistemica. Poi diminuisce, per effetto di un calo della frequenza e della gittata cardiache. La resistenza vascolare sistemica

L'aumento della resistenza vascolare sistemica è dovuto alla vasocostrizione in risposta alla stimolazione dei recettori alfa-2 sulla muscolatura liscia dei vasi. Il calo della gittata cardiaca è correlato all'effetto bradicardico. La bradicardia è inizialmente dovuta ad un riflesso dei barocettori e poi alla simpatolisi centrale. Poiché la ridu-

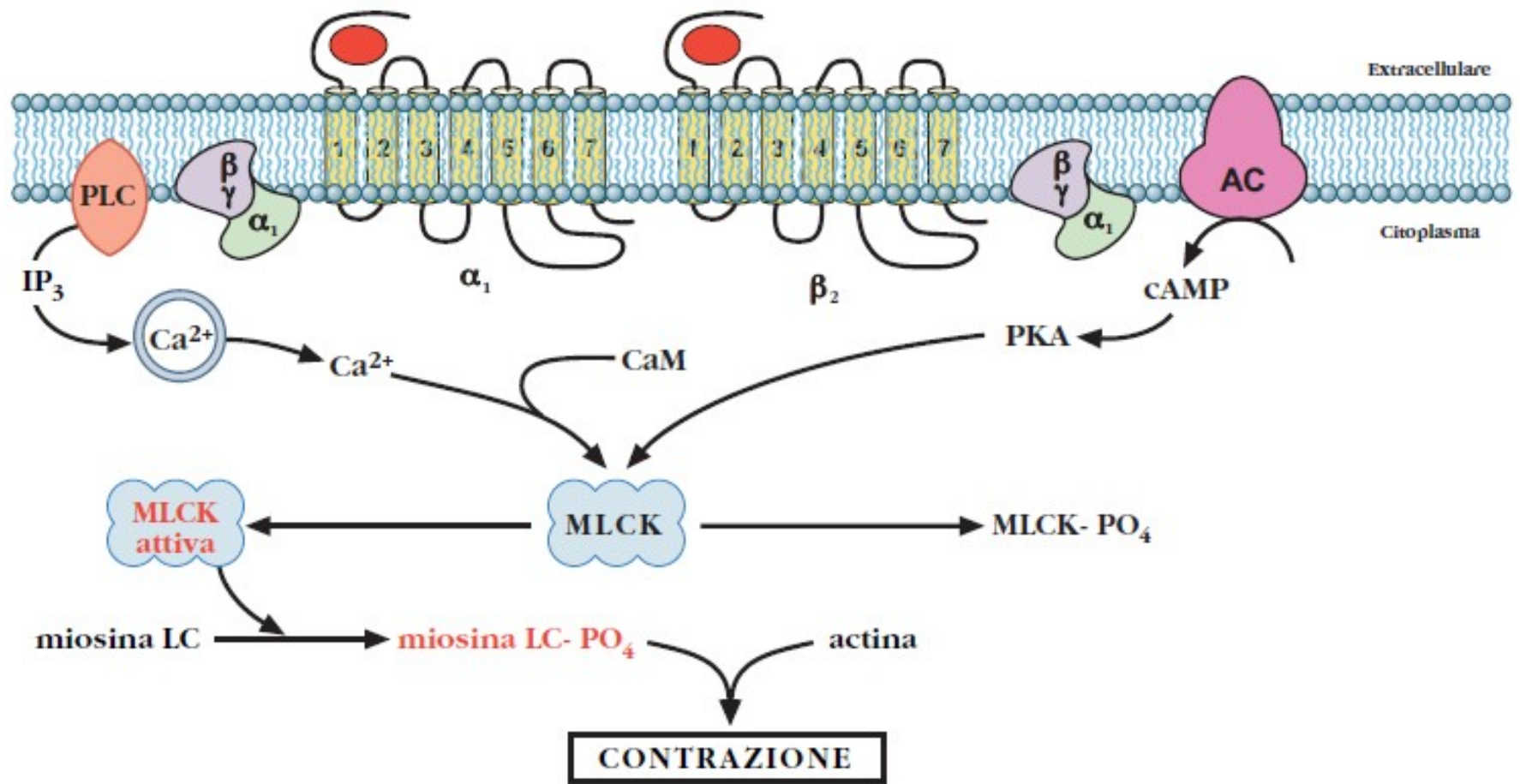
Azione dei farmaci a livello della sinapsi noradrenergica



Ruolo del recettore β 1-adrenergico nella modulazione della funzione cardiaca

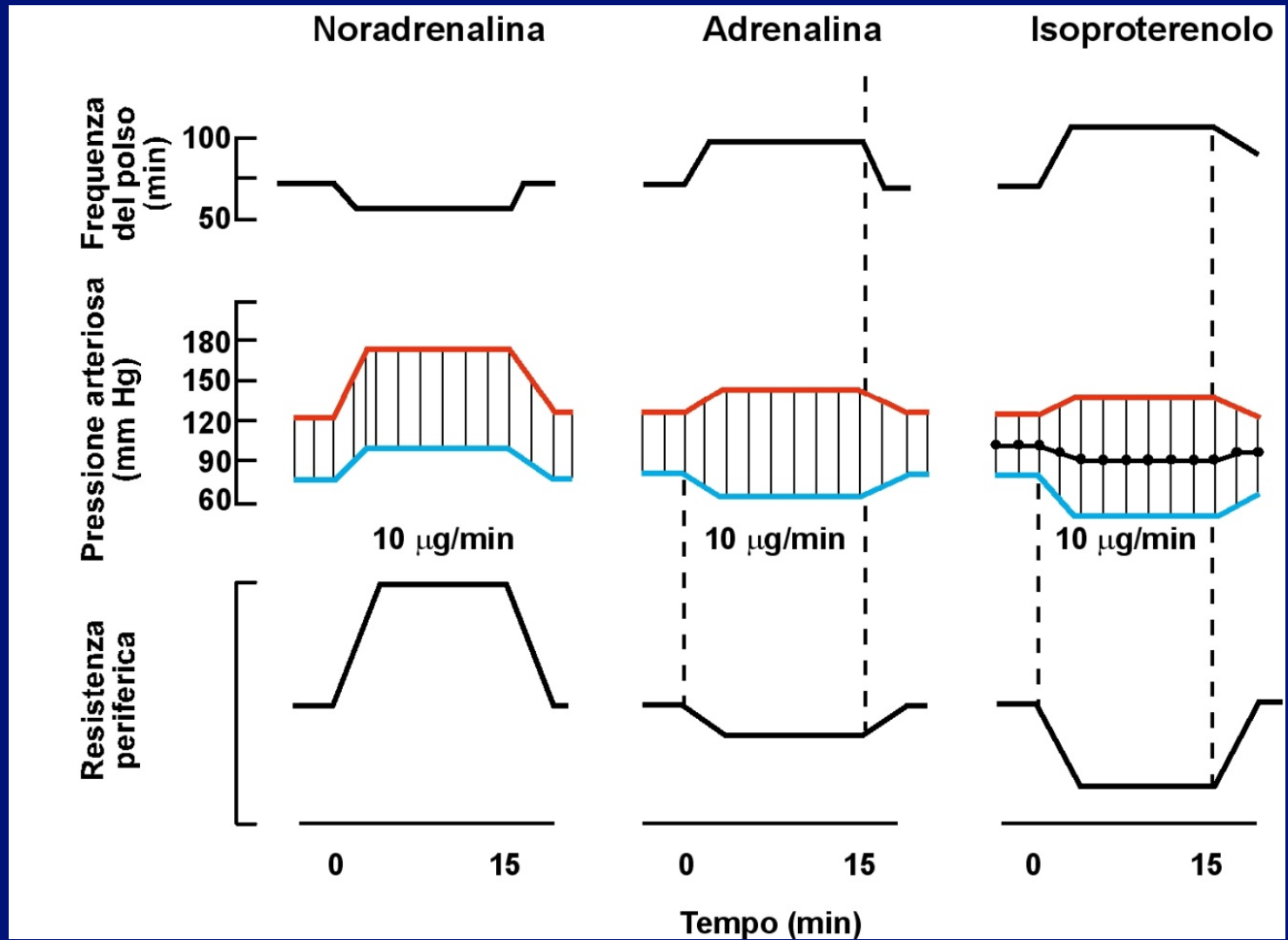


Effetti della stimolazione catecolaminergica nella cellula muscolare liscia



FARMACI DEL SIMPATICO

Effetti dell'infusione endovenosa di noradrenalina, adrenalina e isoprotenerolo sulla frequenza del polso, sulla pressione arteriosa e sulla resistenza periferica



Classificazione delle azioni principali dei farmaci del simpatico

1. **Azione eccitatoria periferica** [sulla muscolatura liscia dei vasi cutanei e delle mucose e sulle ghiandole salivari e sudoripare]
2. **Azione inibitoria periferica** [sulla muscolatura liscia intestinale, bronchiale e vasi sanguigni che irrorano i muscoli scheletrici]
3. **Azione eccitatoria cardiaca** [aumento della forza di contrazione]
4. **Azioni metaboliche** [glicogenolisi e aumento della liberazione di acidi grassi dai tessuti di deposito]
5. **Azioni endocrine** [modulazione della liberazione di insulina, renina e ormoni ipofisari]
6. **Azioni sul SNC** [stimolazione della respirazione, aumento della vigilanza e dell'attività motoria]

Attività farmacologiche dell' Adrenalina-1

a) Azione diretta sul cuore [Aumento inotropismo, cronotropismo, batmotropismo e dromotropismo per azione sui β_1 cardiaci= aumento P sistolica. L'effetto cronotropo positivo è antagonizzato dall'aumento del tono vagale quando la P sale per vasocostrizione periferica da α_1 . A dosi basse si ha vasodilatazione periferica (recettori β_2 più sensibili) → \neq P diastolica a seconda della dose]

b) Azione sulla P arteriosa sistemica [Nel muscolo scheletrico il tono vasale aumenta per alte dosi (α -stimolo) e diminuisce con basse dosi (β -stimolo). I recettori β_2 sono anche responsabili dell' ipotensione che segue la somministrazione di dosi di Adrenalina che hanno prima stimolato i recettori α .
- Nello splancnico il tono diminuisce.
- Nel polmone il flusso diminuisce (vasocostrizione diretta + ostacolato deflusso per aumento dell P in atrio sn. Diminuito deflusso + vasocostrizione + spostamento di massa sanguigna dal grande al piccolo circolo → aumento della P nel piccolo circolo e rischio di edema polmonare)
- Nelle coronarie e nel cervello il flusso dipende poco dall'effetto diretto delle catecolamine
- Nel muscolo liscio dipende dal tipo di recettore. Intestino: rilasciamento (α e β); bronchi: rilasciamento e broncodilatazione (β), decongestionamento mucose (α); inibizione liberazione istamina per stimoli antigenici (β)]

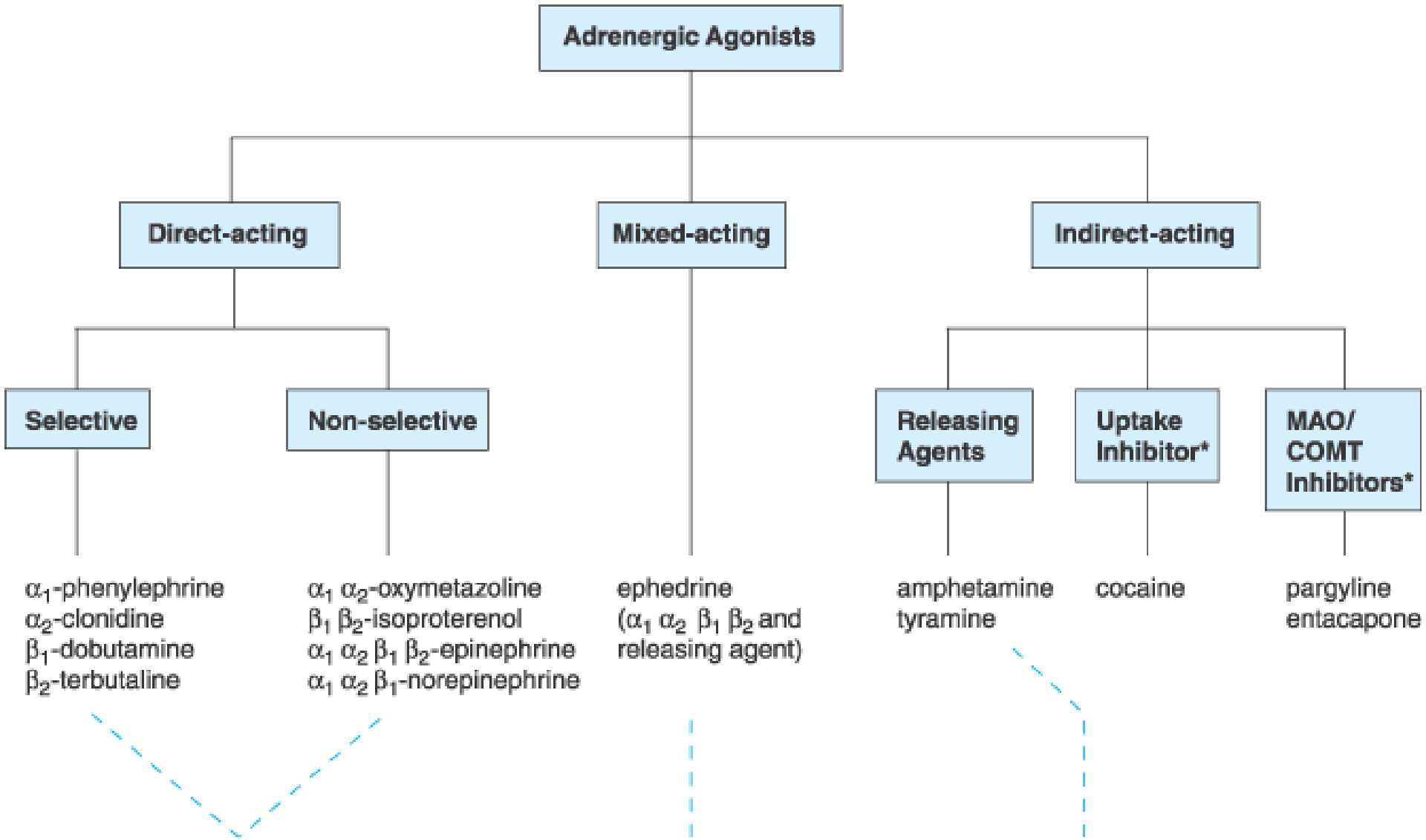
Attività farmacologiche dell' Adrenalina-2

c) Azione sul SNC [Azione stimolante con irrequietezza, cefalea, apprensione, tremori]

c) Effetti metabolici [Iperglicemia (per α stimolo è inibita l' increzione di insulina); iperlipemia (per β stimolo aumenta la concentrazione di acidi grassi circolanti - effetto calorigeno); kaliemia (iperkaliemia iniziale e transitoria seguita da ipokaliemia prolungata)]

d) Altri effetti [facilita liberazione Ach a livello della trasmissione neuromuscolare; effetto diretto sulle miocellule (β stimolo); diminuzione della fatica muscolare (α stimolo)]

FARMACI DEL SIMPATICO



Responses are not reduced by prior treatment with reserpine or guanethidine. Response may be potentiated by cocaine, reserpine and guanethidine.

Response is reduced by prior treatment with reserpine or guanethidine.

Responses are abolished by prior treatment with reserpine or guanethidine.

FARMACI DEL SIMPATICO

