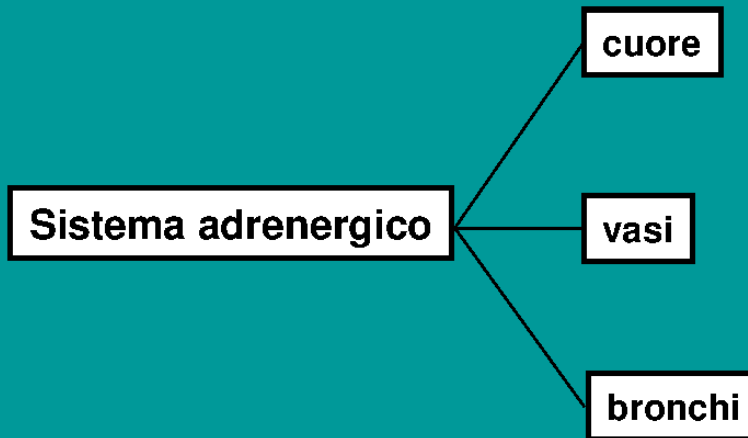


Principali organi innervati dal sistema adrenergico



PREMESSE DA RICORDARE

I farmaci attivi sui recettori adrenergici sono importanti modulatori delle funzioni cardio-circolatorie e respiratorie

E' importante ricordare che in quasi tutte le condizioni mediche è utile deprimere le funzioni cardio-circolatorie: **importanza dei farmaci antagonisti**

La funzione sotto controllo adrenergico che è utile potenziare è quella broncodilatatoria: **importanza dei farmaci beta-agonisti**

Dati i ruoli contrapposti che sono richiesti ai farmaci attivi sui recettori adrenergici, **la specificità recettoriale è un requisito importante**



Le principali sedi d'azione delle catecolamine

CUORE: (principalmente β_1 -adrenocettori): effetto cronotropo (aumento della frequenza), dromotropo (aumento della conduzione), batmotropo (aumento dell'eccitabilità) e inotropo (aumento della forza di contrazione) positivi, con aumento della gittata cardiaca e del consumo di ossigeno

VASI: vasocostrizione (α_1 -adrenocettori) o vasodilatazione (β_2 -adrenocettori) a seconda del distretto corporeo

APPARATO IUXTAGLOMERULARE: (β_1 -adrenocettori): rilascio di renina

Le principali sedi di azione delle catecolamine

BRONCHI (β_2 -adrenocettori): dilatazione

MUSCOLO LISCIO GASTRO-INTESTINALE (α_2 -, β_2 - ed α_1 -adrenocettori): riduzione della peristalsi

OCCHIO (α_1 -adrenocettori): midriasi

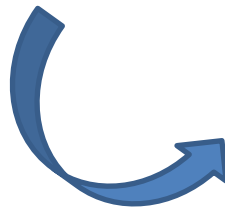
TESSUTO ADIPOSO (β_3 -adrenocettori): lipolisi

FEGATO: glicogenolisi (β_1 -adrenocettori) e gluconeogenesi (β_2 -adrenocettori)

Ruoli specifici del sistema simpatico

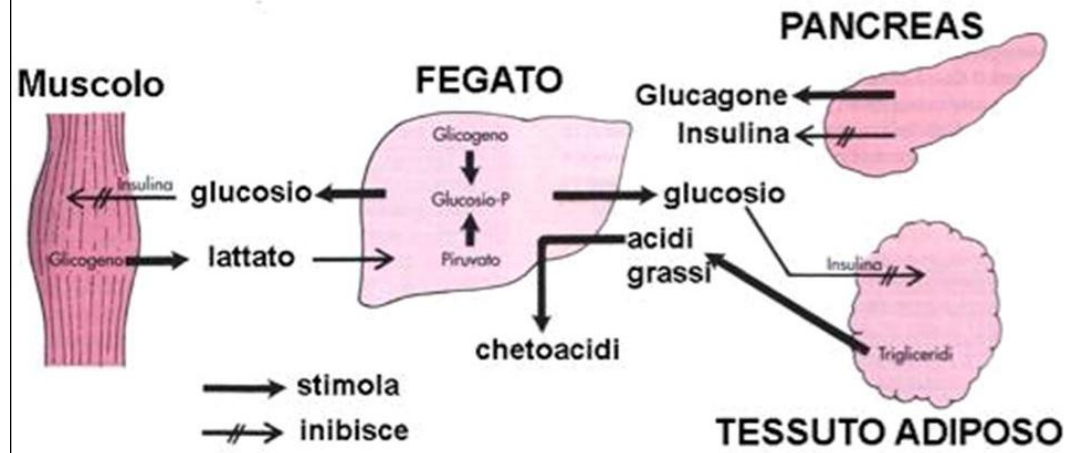
Effetti metabolici

- In generale, aumento del metabolismo con
 - Aumento dei livelli plasmatici di glucosio
 - Mobilizzazione degli acidi grassi

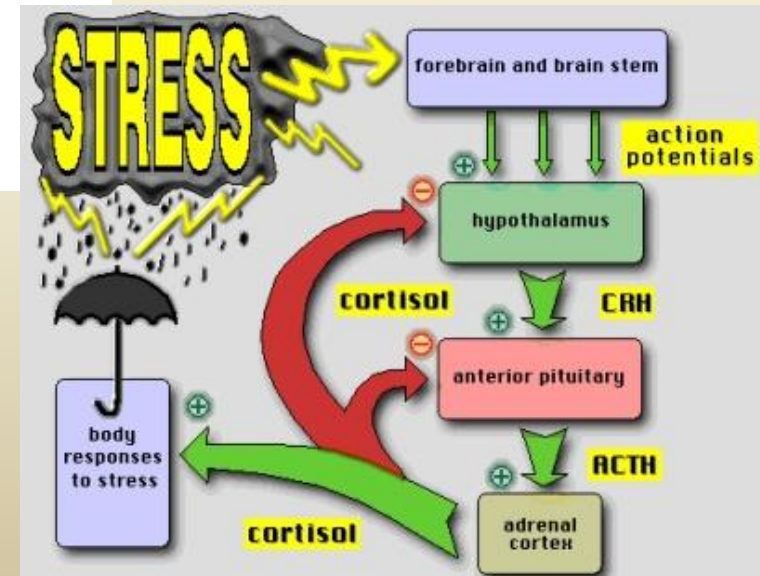
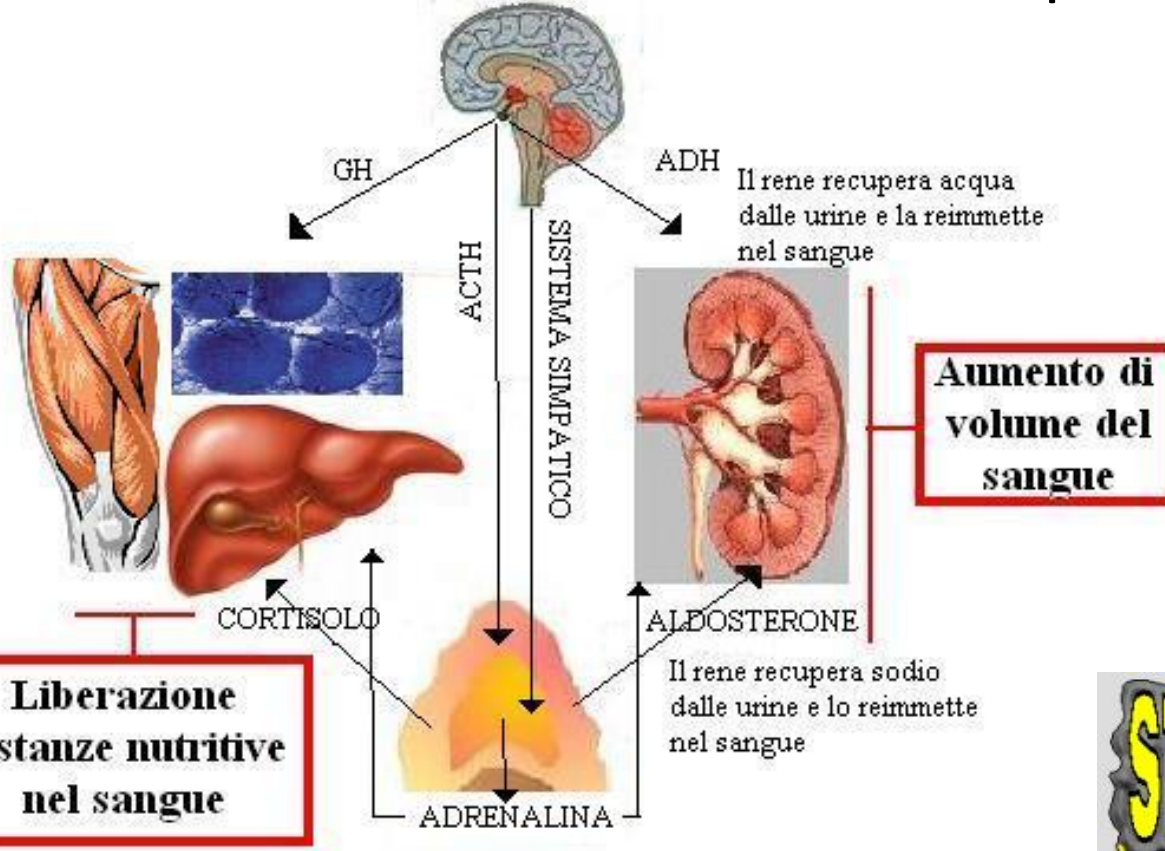


Effetti dell'adrenalina sul metabolismo

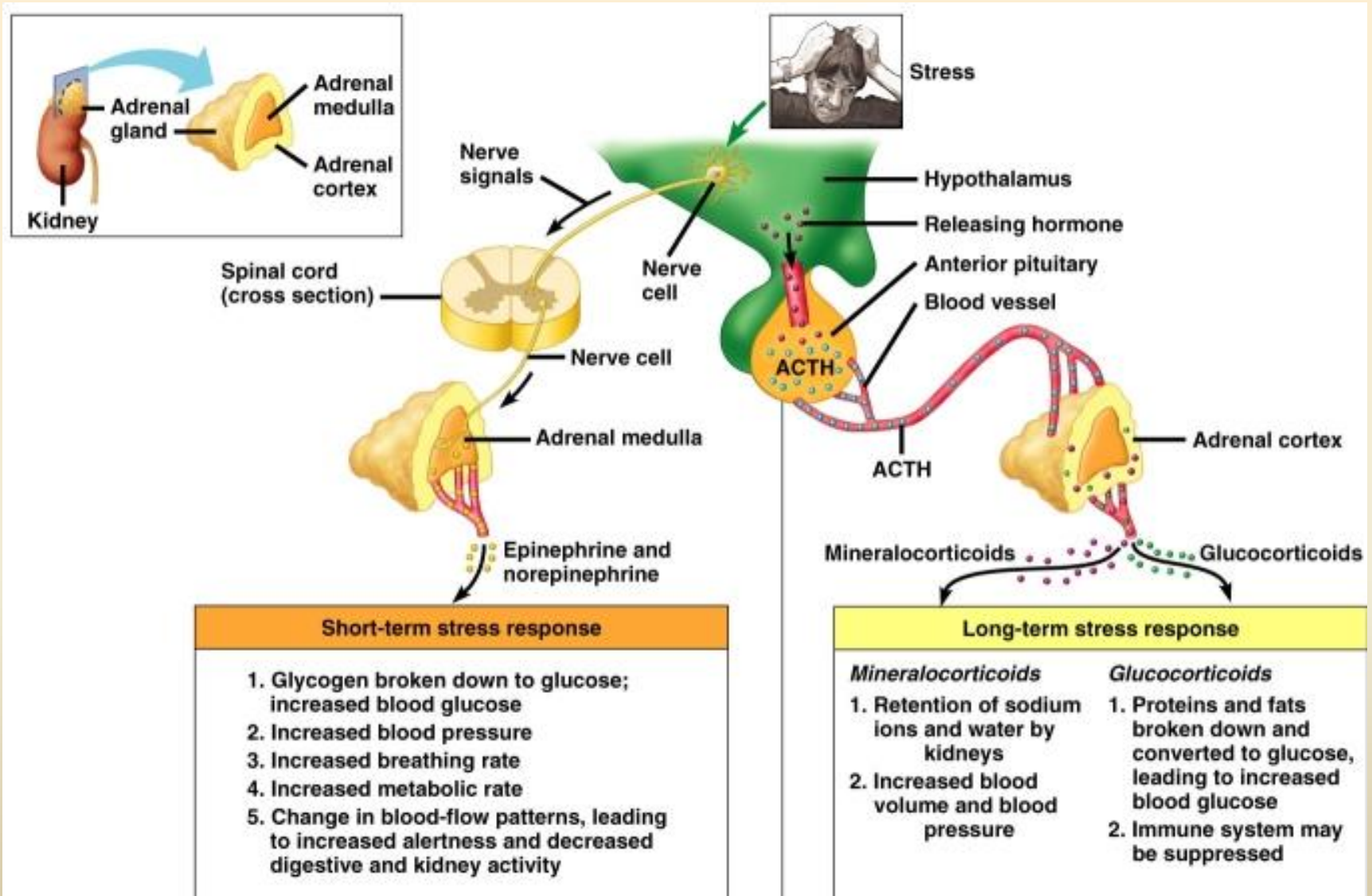
- **Aumentata glicogenolisi nel fegato e nel muscolo**
- **Aumentata lipolisi nel tessuto adiposo**
- **Diminuita secrezione di insulina**
- **Aumentata secrezione di glucagone**



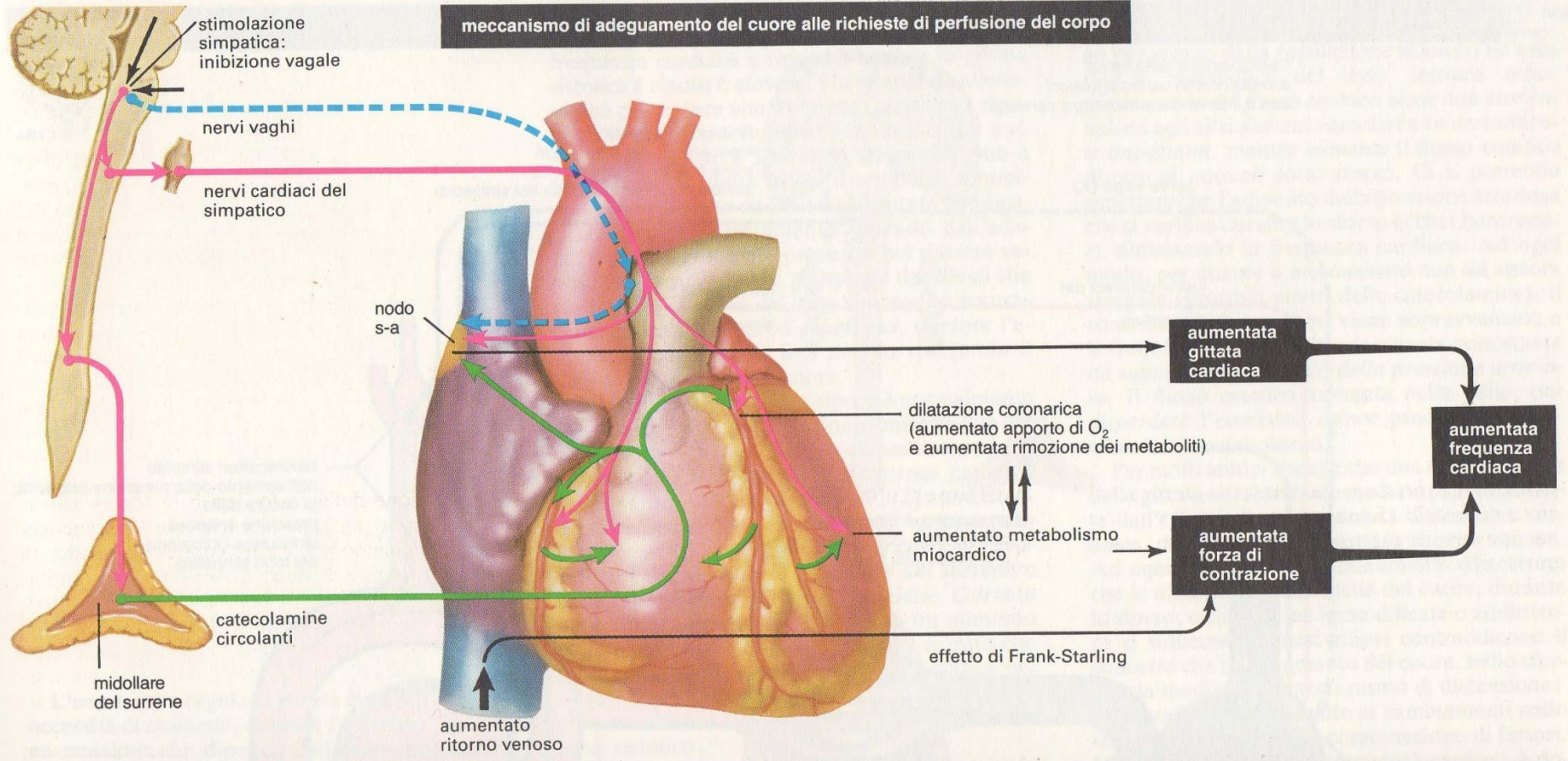
Il sistema ortosimpatico è parte di un sistema neuro-endocrino dedicato alle risposte allo stress



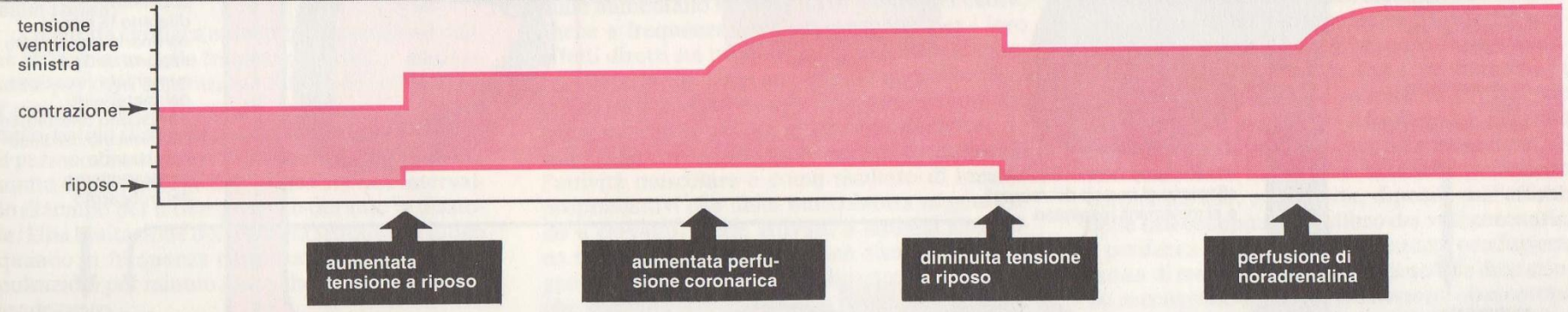
Il sistema ortosimpatico è parte di un sistema neuro-endocrino dedicato alle risposte allo stress



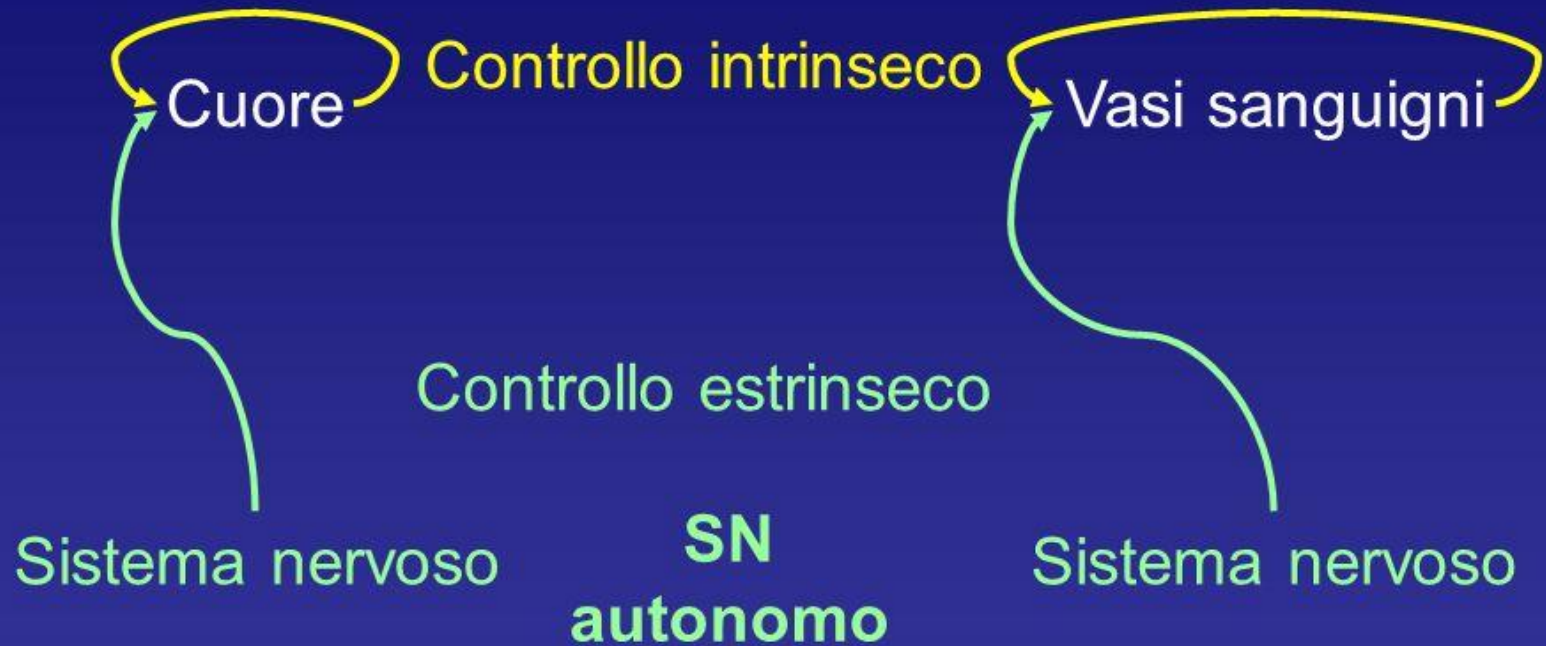
meccanismo di adeguamento del cuore alle richieste di perfusione del corpo



effetti della tensione a riposo, del flusso coronarico e della noradrenalina sulla contrazione miocardica



Come viene effettuato il controllo?



Il controllo consiste nel modificare il TONO MUSCOLARE
(attività basale di cuore e vasi)

Gittata Cardiaca

- La *GC* è il prodotto fra *Gittata Sistolica (GS)* e *Frequenza Cardiaca (FC)*:

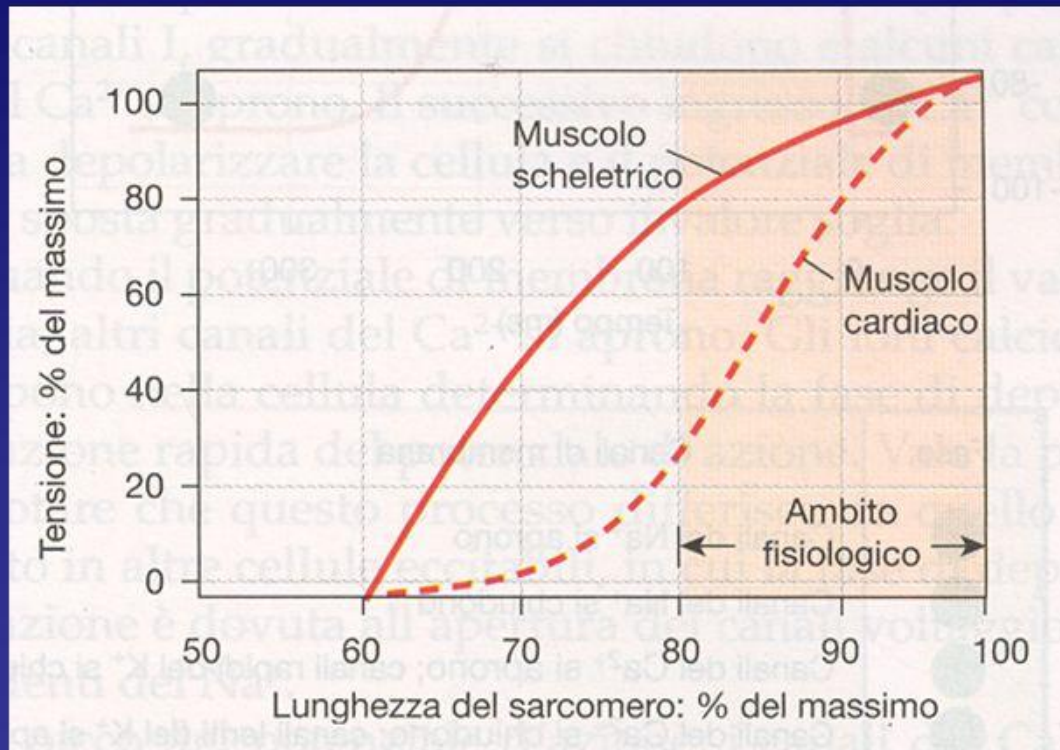
$$GC = GS \times FC$$

- La *GS* è il volume di sangue immesso, ad ogni ciclo, da ogni ventricolo nella rispettiva arteria
- La *FC* è il numero dei cicli che il cuore compie per minuto

Legge di Frank-Starling

Relazione V/P, in condizioni di isometria nel cuore isolato, fu dimostrata da Otto Frank nel 1884 e successivamente enunciata da Starling nel 1918: *la forza di contrazione sviluppata dalle fibre cardiache durante la sistole*, e quindi la quantità di sangue espulsa dal ventricolo, *dipendono dalla lunghezza iniziale delle fibre, cioè dal volume telediastolico. Il volume telediastolico, che dipende dal ritorno venoso, determina la gittata sistolica.*

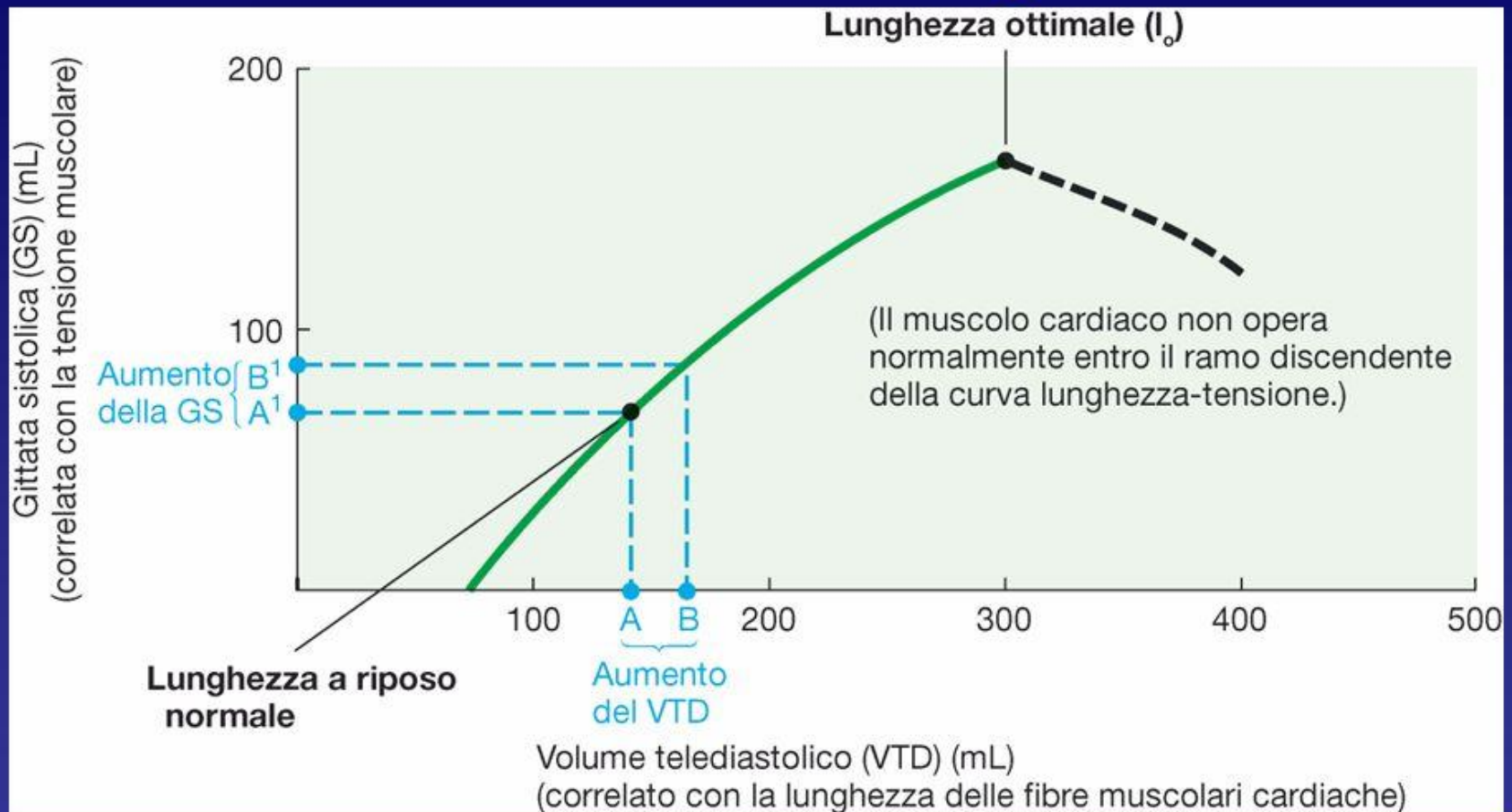
Confronto curva lunghezza-tensione nel muscolo cardiaco e scheletrico



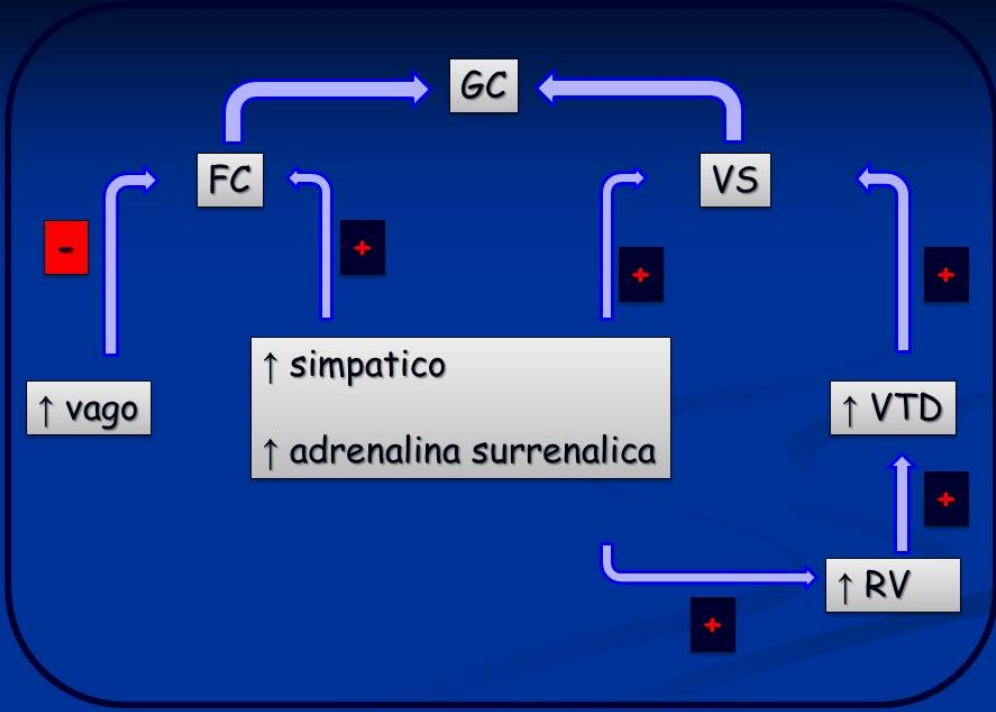
Il muscolo cardiaco, come quello scheletrico, ha una ben definita relazione tensione (forza)/lunghezza: esiste una lunghezza ottimale alla quale la forza della contrazione è massima. Ma, mentre il muscolo scheletrico lavora vicino alla sua lunghezza ottimale, le fibre miocardiche del cuore normale hanno una lunghezza inferiore rispetto a quella ottimale per la contrazione.

Regolazione intrinseca della gittata sistolica

Curva di Frank-Starling



Un aumento del volume telediastolico determinerà un aumento della gittata sistolica



Volume telediastolico: volume di sangue contenuto in ciascun ventricolo subito prima l'inizio della sistole ventricolare

Volume telesistolico: volume di sangue che residua in ciascun ventricolo alla fine della sistole (la differenza fra i due è la gittata sistolica)

In conclusione quindi possiamo definire:

$$VS = VTD - VTS$$

dove VS= volume sistolico eiettato

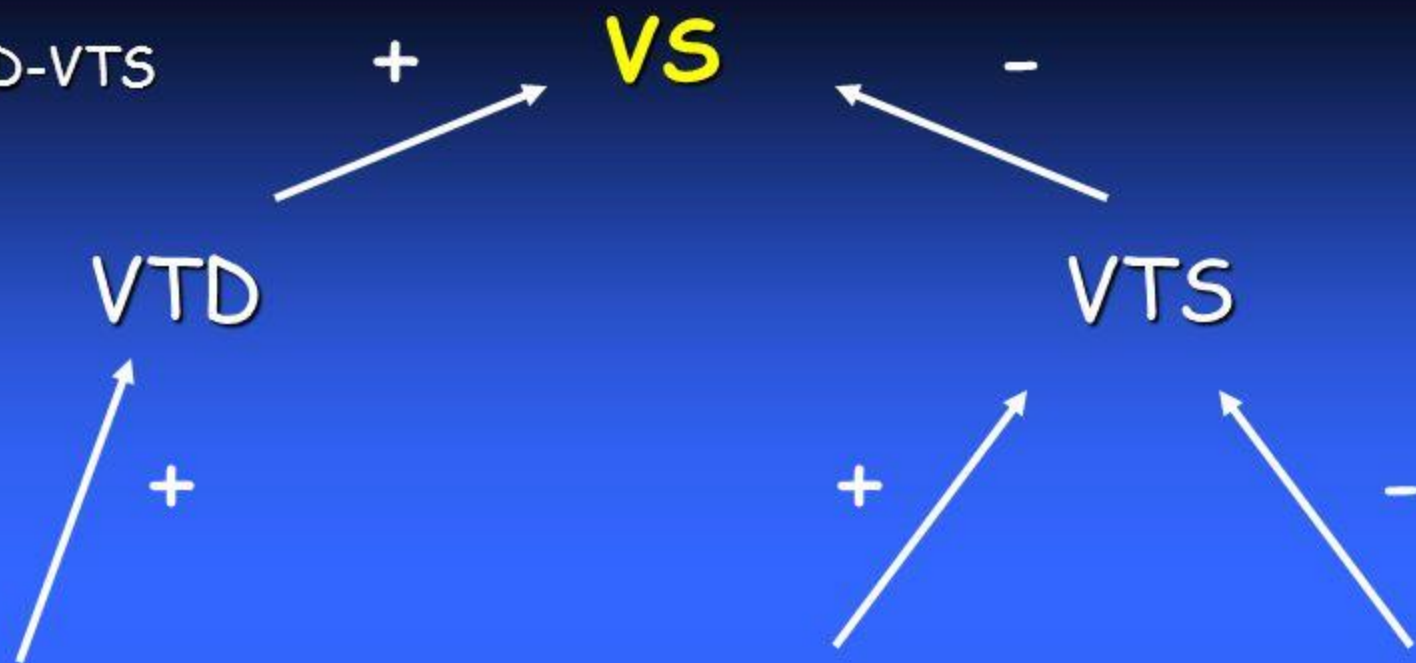
VTD= volume tele-diastolico, cioè volume ventricolare alla fine del riempimento (ca 150ml)

VTS= volume tele-sistolico, cioè volume ventricolare residuo (ca 50-60ml)

Il VS può variare in funzione delle due variabili.

Vediamo come.

$$VS = VTD - VTS$$



Pre-carico

(meccanismo Frank-Starling che aumenta VS all'aumentare del ritorno venoso)

Post-carico

(riduzione di VS all'aumentare della pressione aortica che si oppone allo svuotamento del ventricolo)

Contrattilità

(una forte attività simpatica aumenta la forza di contrazione e riduce quindi il volume residuo aumentando il volume sistolico)

- **Esercizio fisico**

-

- L'attività aerobica prolungata può aumentare il volume sistolico, comportando spesso una riduzione della frequenza cardiaca a riposo. La frequenza ridotta prolunga la diastole, aumentando così il volume telediastolico e determinando l'eiezione di una maggiore quantità di sangue.

-

- **Precarico**

-

- Il volume sistolico è intrinsecamente controllato dal precarico (il grado di distensione dei ventricoli prima della sistole). Un aumento del volume o della velocità del ritorno venoso incrementa il precarico e, per la legge di Frank-Starling, aumenterà il volume sistolico. Una riduzione del ritorno venoso avrà effetti opposti, causando una riduzione del volume sistolico.

-

- **Postcarico**

-

- Un aumento del postcarico (che corrisponde alla pressione aortica durante la sistole) riduce il volume sistolico. Sebbene esso non influenzi il volume sistolico nei soggetti sani, un postcarico aumentato ostacola l'eiezione del sangue da parte dei ventricoli, determinando una riduzione del volume sistolico. Un aumento del postcarico è presente, ad esempio, nella stenosi aortica e nell'ipertensione arteriosa.

- **VOLUME TELESISTOLICO**

-

- Il volume telesistolico (VTS) è il volume di sangue che rimane nel ventricolo alla fine della contrazione, o sistole, ovvero all'inizio del riempimento, o diastole.
- Il VTS è il volume più piccolo di sangue contenuto nel ventricolo in qualsiasi punto del ciclo cardiaco. I principali fattori che influenzano il volume telesistolico sono il postcarico e la contrattilità del cuore.

Regolazione intrinseca della gittata sistolica

Legge di Starling

Supponiamo che si verifichi un aumento della pressione venosa (e quindi del ritorno venoso all'atrio ds)

- Aumento del riempimento diastolico del ventricolo ds (volume telediastolico vd)
- le fibrocellule della muscolatura ventricolare si allungano (la lunghezza delle fibre si avvicina a quella ottimale, in grado di sviluppare la massima forza)
- Aumento della forza contrattile ventricolare nella sistole (contrazione) successiva

Contrazione più forte → maggiore eiezione di sangue (GS↑)

Ciò assicura che il volume di sangue venoso che entra sia uguale a quello eiettato

Gittata sistolica e ritorno venoso

Se il cuore non potesse regolare intrinsecamente la gittata sistolica, un aumento della pressione venosa (e quindi del ritorno venoso all'atrio ds) provocherebbe:

Squilibrio tra afflusso ventricolare nella diastole e uscita ventricolare nella sistole.

Infatti, durante la sistole i ventricoli non riuscirebbero ad espellere una quantità di sangue uguale a quella entrata nella diastole precedente

In realtà, la lunghezza delle fibre muscolari cardiache:

- dipende dall'entità del riempimento venoso
- è < della lunghezza ottimale (< della tensione massima)

Analogamente,

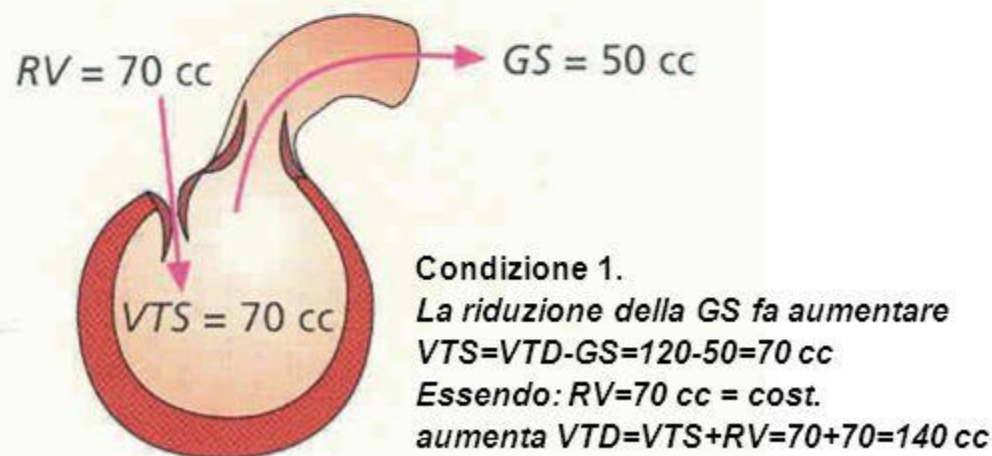
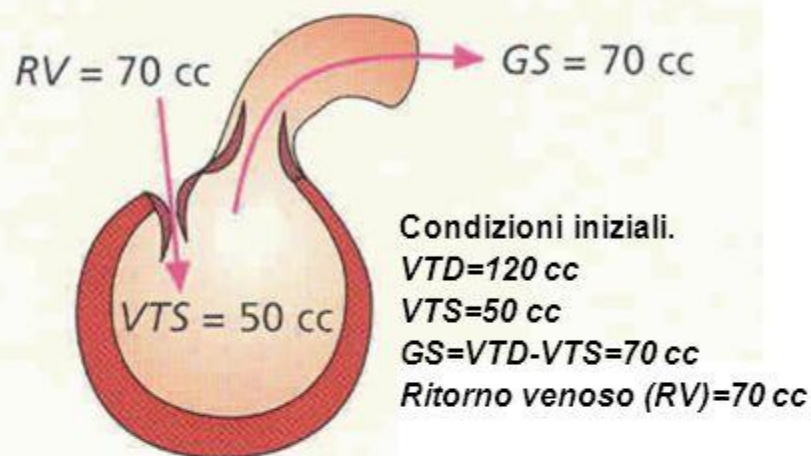
Supponiamo che si verifichi una diminuzione della pressione venosa (e quindi del ritorno venoso all'atrio ds)

- Diminuzione del riempimento diastolico del ventricolo ds (volume telediastolico vd)
- le fibrocellule della muscolatura ventricolare si accorciano (la lunghezza delle fibre si allontana non solo da quella ottimale, in grado di sviluppare la massima forza, ma anche da quella normale di riposo)
- Diminuzione della forza contrattile ventricolare nella sistole (contrazione successiva)

Contrazione più debole → minore eiezione di sangue (GS↓)

Preparato cuore-polmone isolato

Viene variata la pressione arteriosa aumentando la resistenza circolatoria mentre il ritorno venoso è mantenuto costante



Variazioni della lunghezza diastolica delle fibre consentono al cuore isolato di compensare un aumento delle resistenze periferiche.

La gettata cardiaca si modifica ben poco variando la pressione arteriosa

Aumenta la RPT $\rightarrow P_{ad} \uparrow \rightarrow GS \downarrow$
Poniamo GS = 50 cc
Si mantenga RV = 70 cc = cost.

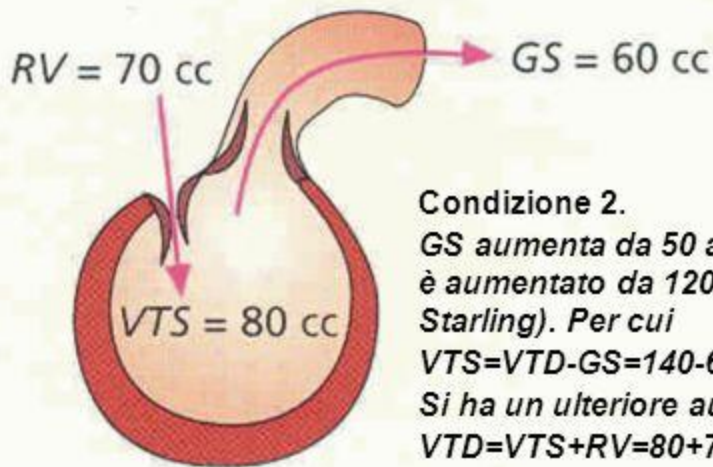
Incremento pressione arteriosa \Rightarrow

Inizialmente il ventricolo sinistro non riesce ad espellere il suo normale volume sistolico:

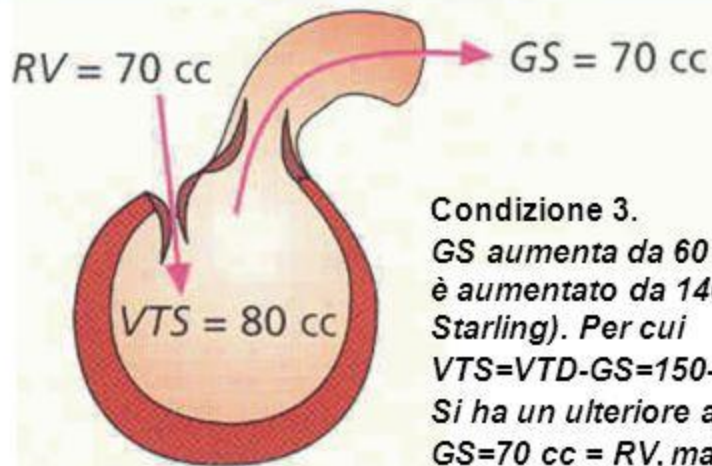
Volume di riempimento ventricolare > del ridotto volume sistolico (riempimento > svuotamento)

P_{ad} = pressione diastolica nell'aorta
RPT: resist. perf. totale





Condizione 2.
 GS aumenta da 50 a 60 cc poiché VTD è aumentato da 120 a 140 cc (legge di Starling). Per cui
 $VTS = VTD - GS = 140 - 60 = 80$ cc
 Si ha un ulteriore aumento del
 $VTD = VTS + RV = 80 + 70 = 150$ cc



Condizione 3.
 GS aumenta da 60 a 70 cc poiché VTD è aumentato da 140 a 150 cc (legge di Starling). Per cui
 $VTS = VTD - GS = 150 - 70 = 80$ cc
 Si ha un ulteriore aumento del
 $GS = 70$ cc = RV, ma $VTD = 150$ cc

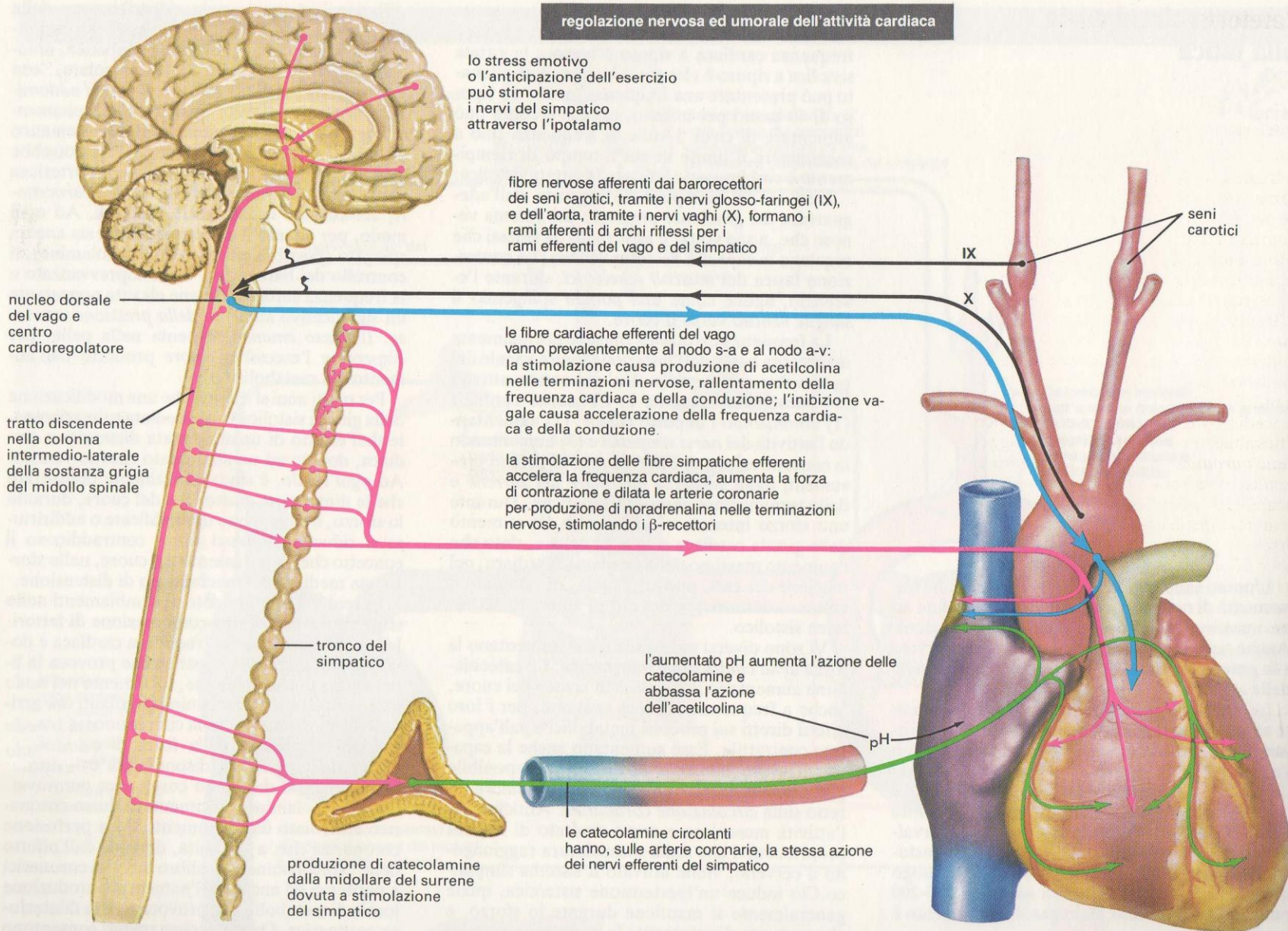


Aumento del volume diastolico ventricolare e della lunghezza delle fibre muscolari
 Tale aumento consente alla fine al ventricolo di pompare il suo normale volume sistolico

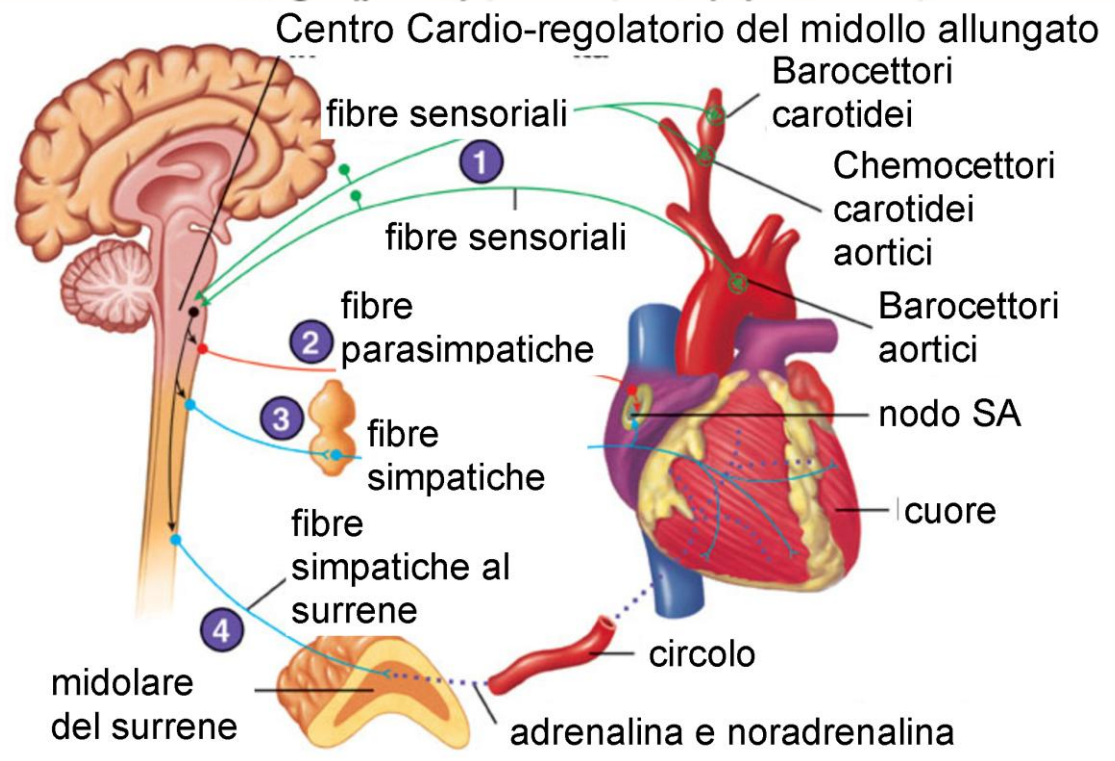
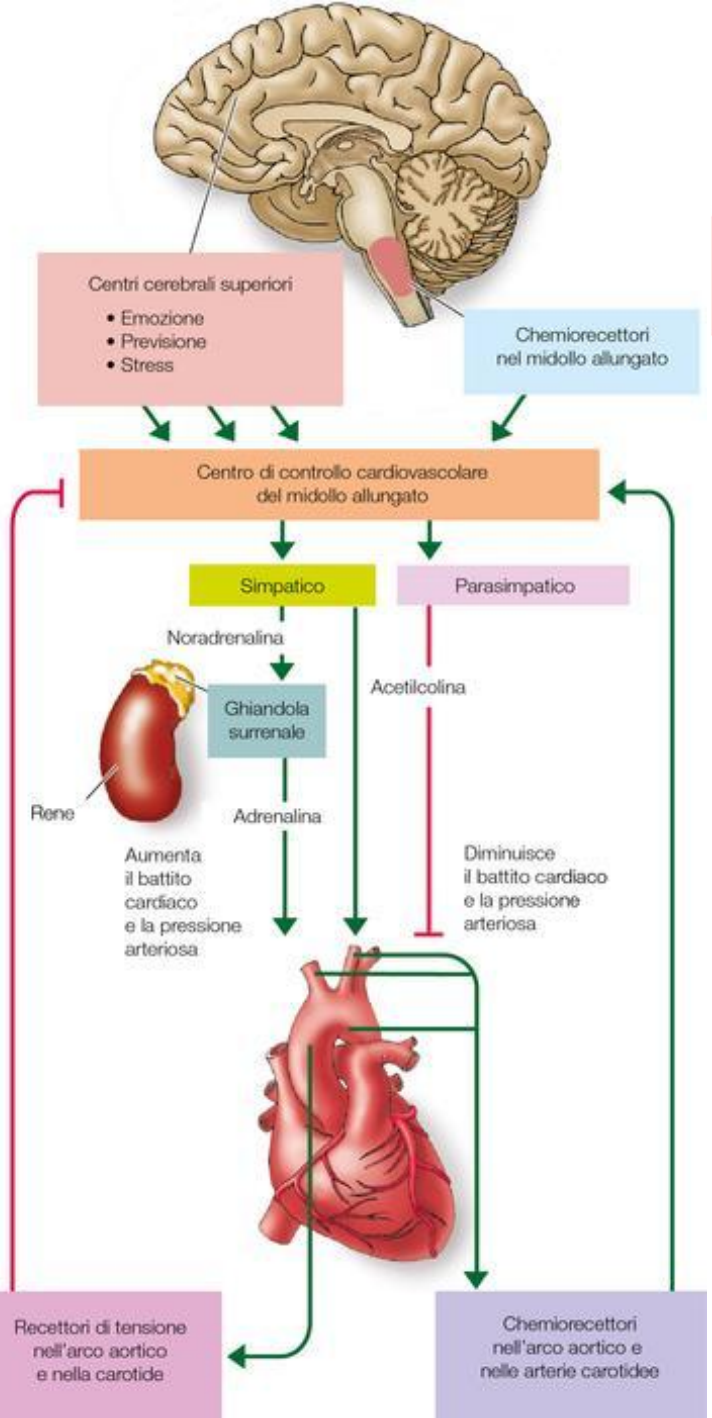
Il meccanismo di Frank-Starling permette al cuore di mantenere la GC costante con un meccanismo intrinseco nonostante un aumento delle resistenze periferiche (afterload) contro le quali pompa il sangue

Il cuore isolato ha fatto fronte ad un aumento della pressione arteriosa dilatandosi

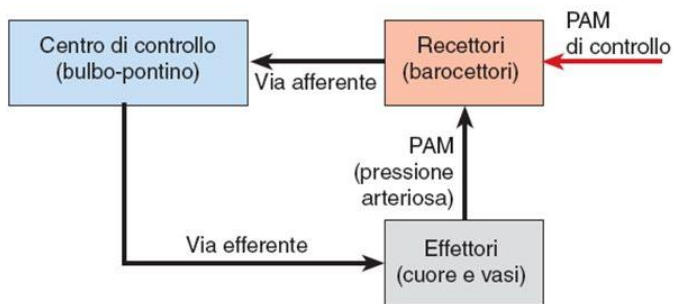
regolazione nervosa ed umorale dell'attività cardiaca



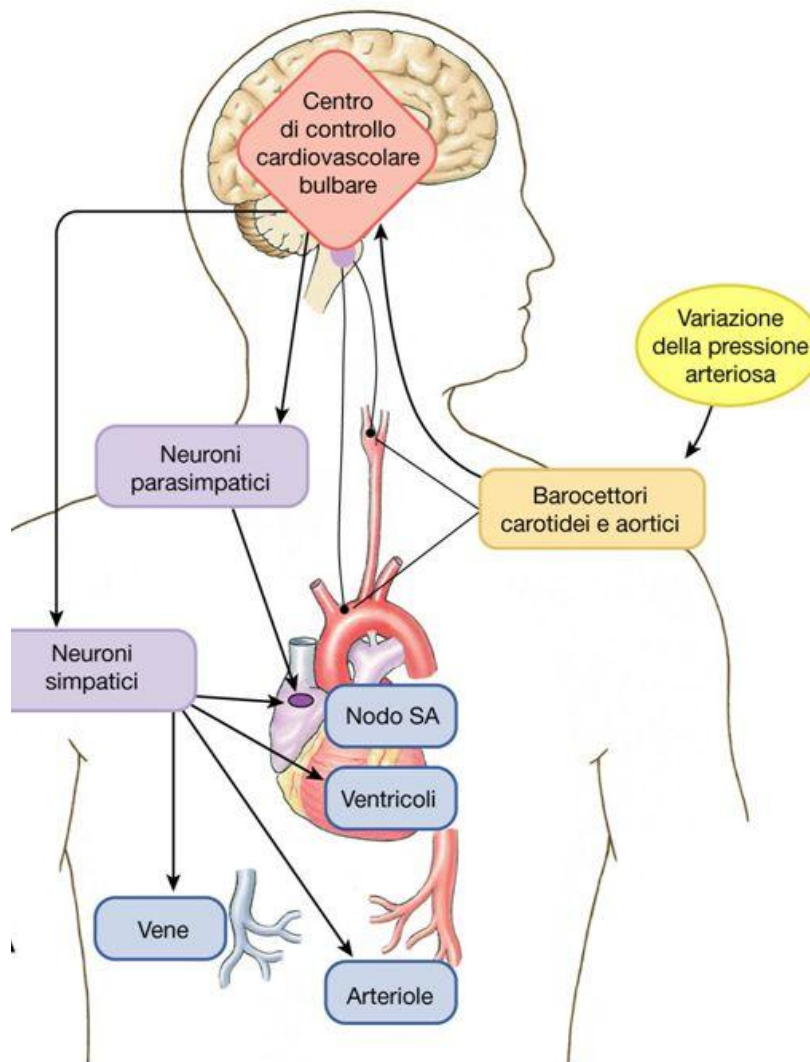
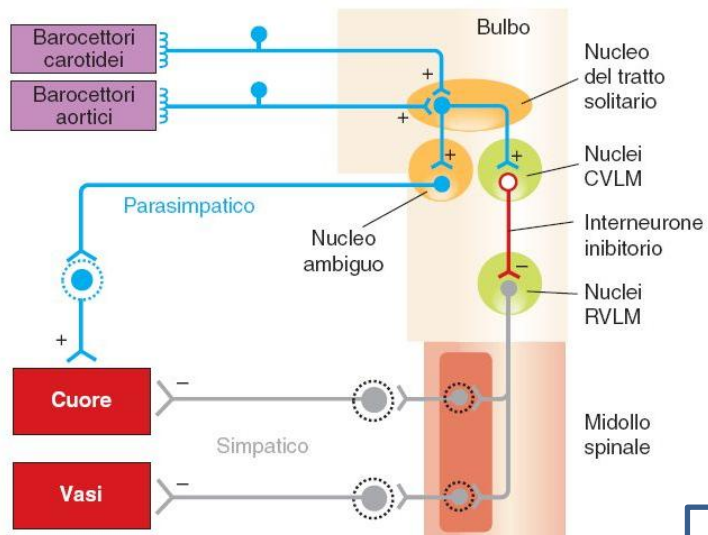
Barocettori, chemocettori e la regolazione cardiovascolare



Schema generale di regolazione

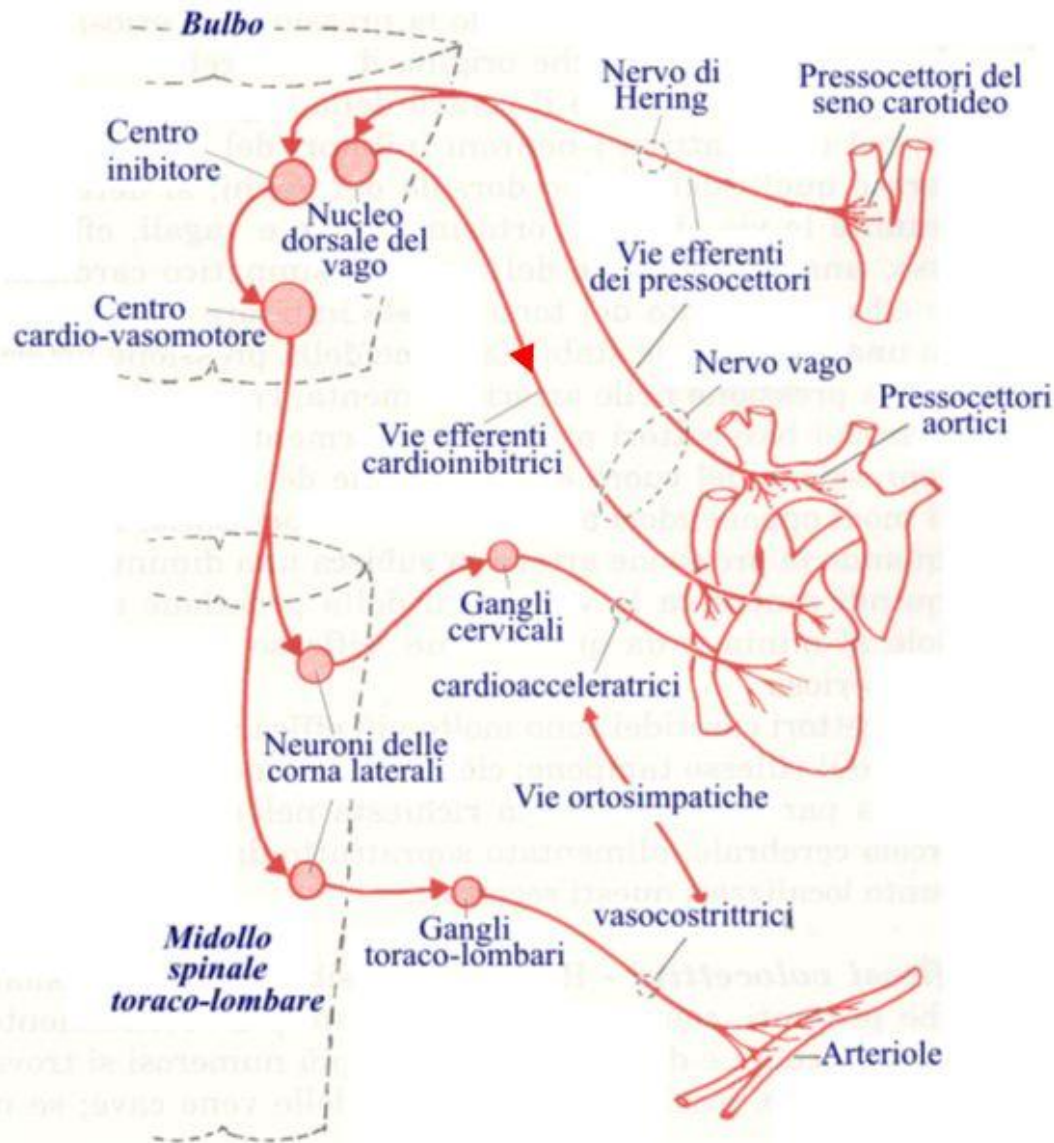


Centri di controllo cardiovascolari



PAM: pressione arteriosa media
 CVLM: caudo-laterale-ventrale del bulbo
 RVLM: rostro-ventro-laterale del bulbo

Controllo nervoso della pressione arteriosa



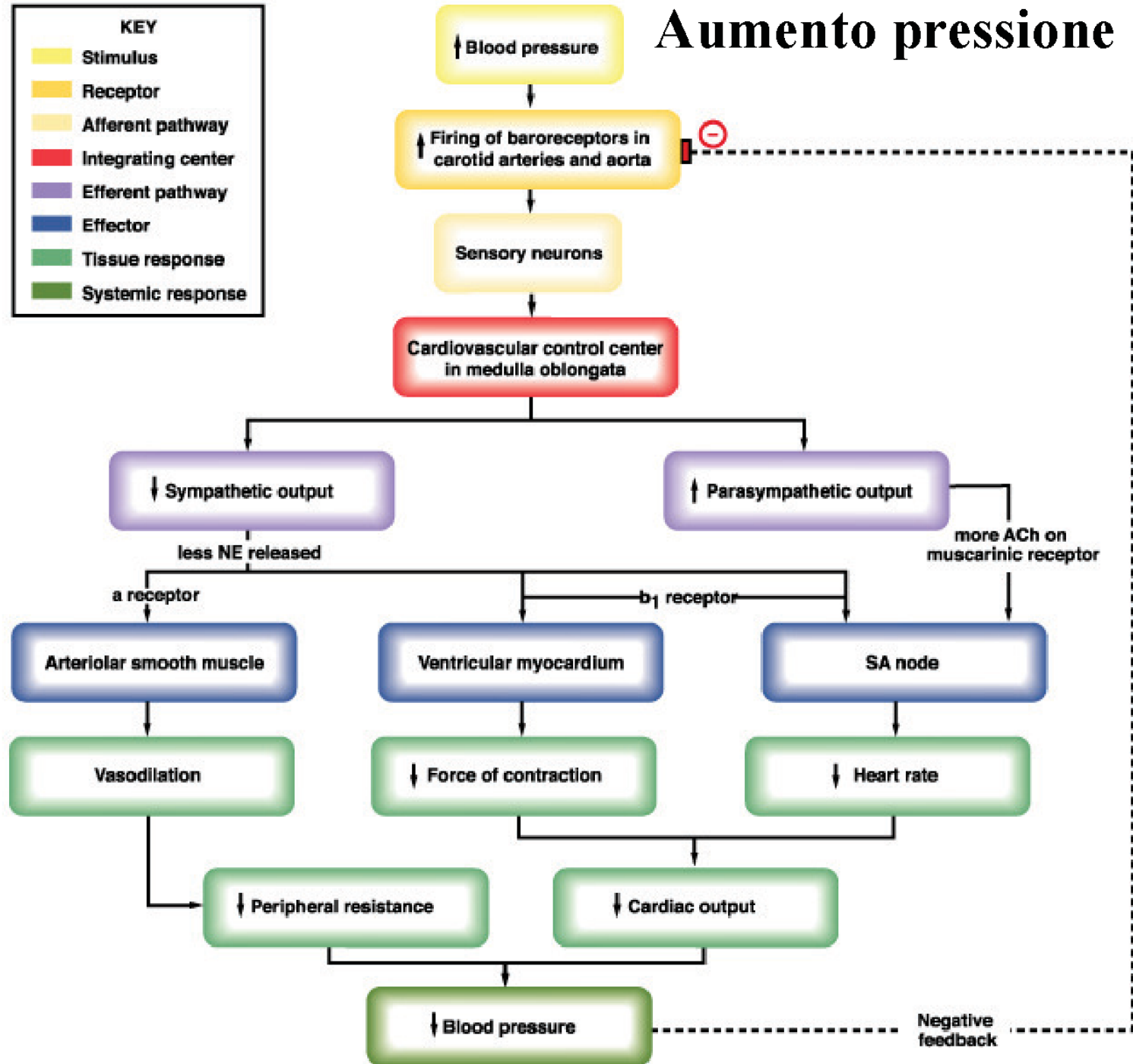
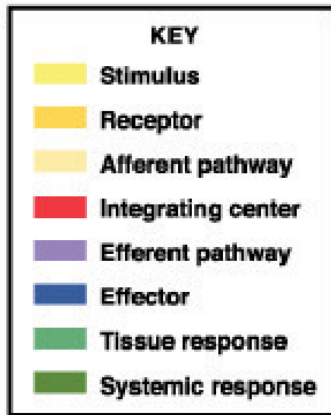
A) Centro cardio-vasomotore – controlla:

1. Tono arteriolare (vasocostrittore)
2. Tono ortosimpatico cardiaco (cardioacceleratore)

B) Area inibitoria del centro vasomotore – provoca:

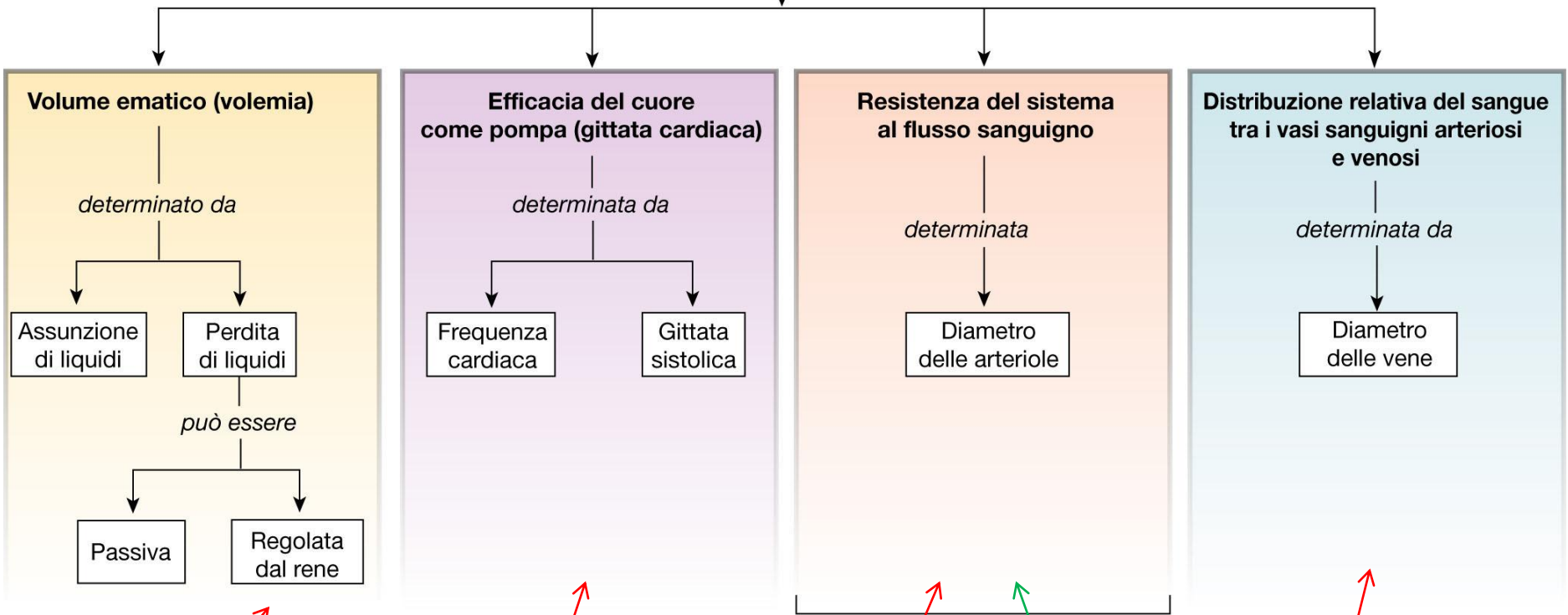
1. Riduzione tono ortosimpatico cardiaco
2. Riduzione tono ortosimpatico arteriolare

Aumento pressione



PRESSIONE ARTERIOSA MEDIA

è determinata da



Beta-1

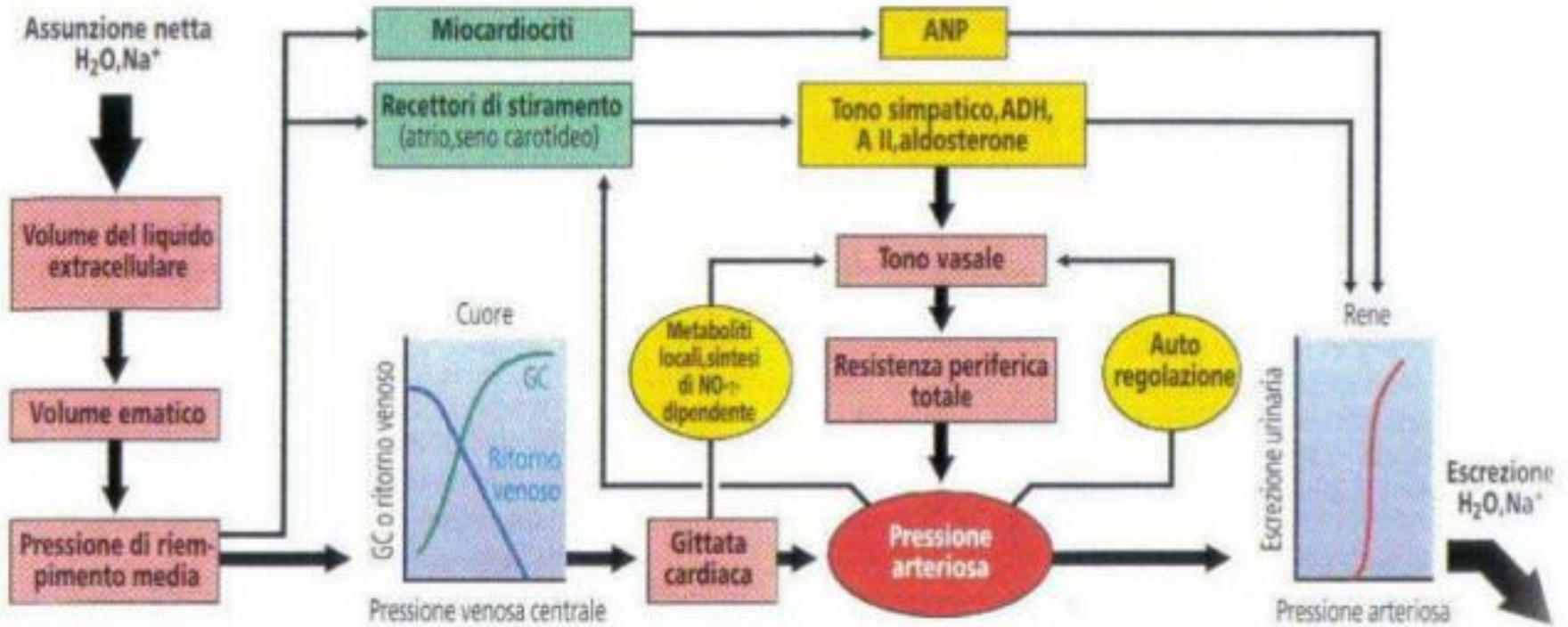
Beta-1

Alfa-1,2 e Beta-2

Alfa

Recettori adrenergici

Controllo renale della pressione



Sottotipo recettoriale	Principali Localizzazioni	Funzioni
Beta 1	Cuore	Effetto inotropo, cronotropo, dromotropo e batmotropo positivo
	Rene	Rilascio di renina
Beta 2	Polmoni	Effetti prevalentemente inibitori: dilatazione dei vasi e dei bronchioli
	Vasi cardiaci, epatici e muscolari scheletrici	rilassamento delle cellule muscolari lisce del sistema gastroenterico e vescicale
Beta 3	Tessuto adiposo	Lipolisi
Alfa 1	Vasi cutanei, muscolari, viscerali, del rene e delle ghiandole salivari	Costrizione dei vasi e degli sfinteri
	Occhio	dilatazione della pupilla (midriasi)
Alfa 2	Terminali degli assoni adrenergici piastrine: pancreas	Inibizione del release di NA; Inibizione della secrezione di insulina

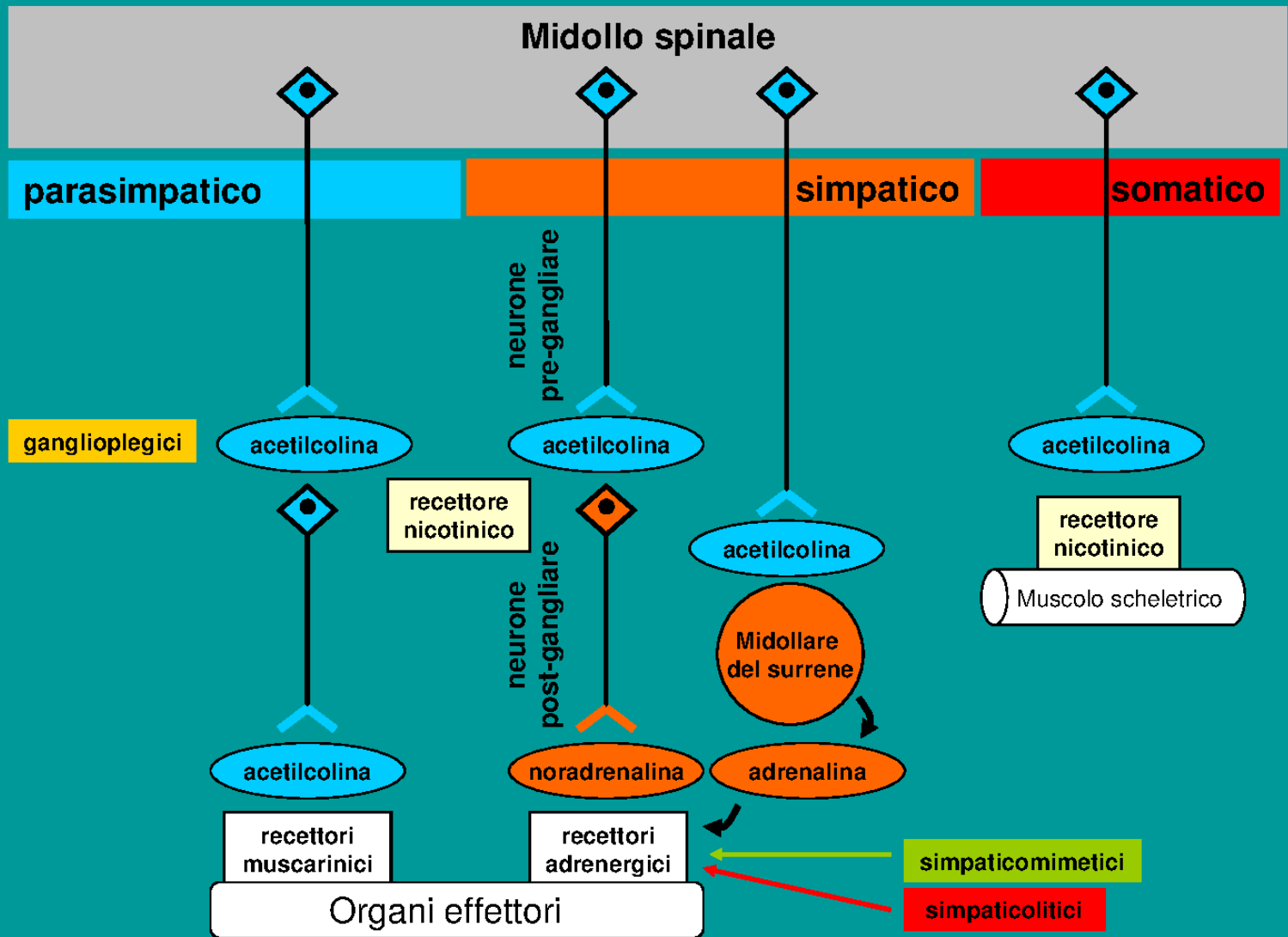
Farmaci attivi sui recettori adrenergici

Quelli che aumentano la risposta adrenergica

- Simpaticomimetici diretti
- Simpaticomimetici indiretti (non sono agonisti recettoriali)

Quelli che diminuiscono la risposta adrenergica
(*Simpaticolitici*)

- Antagonisti alfa
- Antagonisti beta 1 (beta-bloccanti)



Farmaci simpaticomimetici

1. Diretti

Agonisti a. selettivi
b. non selettivi

2. Indiretti

a. aumentato rilascio di NA
b. diminuito uptake di NA
c. inibizione di MAO
d. inibizione di COMT

3. Misti

1 + 2

Agonisti Adrenergici

differenti meccanismi d'azione

• AGONISTI DIRETTI

- Adrenalina
- Noradrenalina
- Isoprotenerolo
- Fenilefrina

• AGONISTI INDIRETTI

- Anfetamina
- Tiramina

• AGONISTI AD AZIONE MISTA

- Efedrina
- Metaraminolo

SISTEMA NERVOSO SIMPATICO

noradrenalina

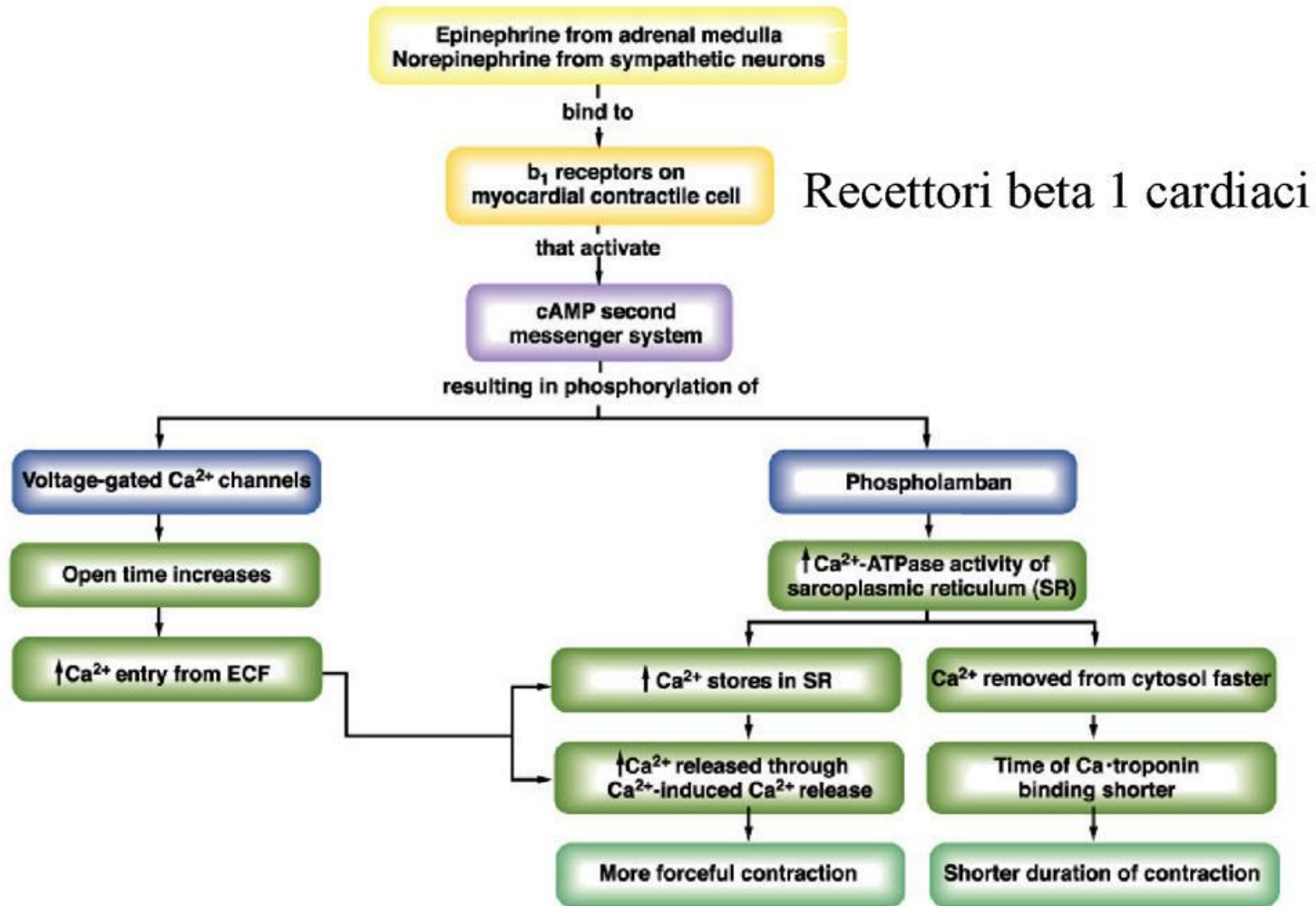
*principale neurotrasmettitore
del Sistema Nervoso Simpatico*

adrenalina

*principale ormone secreto dalla
midollare del surrene, nei
mammiferi*

- ✓ **attività fisica**
- ✓ **tensione psicologica**
- ✓ **emorragie**

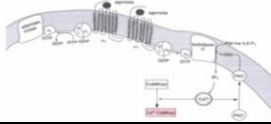
Adrenalina e noradrenalina sulle cellule di lavoro



Recettori beta 1 cardiaci

Aumento forza di contrazione e frequenza

Muscolatura liscia vasale

Recettori	Tessuto	Risposta
α_1	Muscolatura liscia vasale (cute, splancnico, mucosa nasale)	Contrazione 
β_2	Muscolatura liscia vasale	Rilassamento

Dei muscoli scheletrici

Effetti di adrenalina e noradrenalina

Tabella 15.2 Recettori adrenergici.

Tipo di recettore	Affinità relative	Principali organi bersaglio	Meccanismo di trasduzione
α_1	NA > A	Muscolo liscio vasale; occhio	↑ Fosfolipasi C
α_2	NA > A	SNC, terminazioni adrenergiche (autorecettori); muscolo liscio vasale	↓ Adenilato ciclasi
β_1	A ≥ NA	SNC, cuore, rene	↑ Adenilato ciclasi
β_2	A >>> NA	Apparato respiratorio; alcuni vasi sanguigni; utero; cuore*	↑ Adenilato ciclasi
β_3	A = NA (bassa affinità per entrambe)	Tessuto adiposo; muscolo liscio vasale; cuore*	↑ Adenilato ciclasi ↑ NO sintesi (nel cuore)

* Bassa densità di recettori

Effetti opposti dei recettori alfa e beta sulla contrazione delle cellule muscolari lisce

I recettori alfa fanno aumentare la concentrazione intracellulare di Ca^{++} :

CONTRAZIONE

I recettori beta fanno aumentare la concentrazione intracellulare di cAMP:

RILASSAMENTO

Simpaticomimetici ad azione diretta

Catecolamine endogene

1. Adrenalina

2. Noradrenalina

3. Dopamina

Simpaticomimetici ad azione diretta

Catecolamine endogene

1. Adrenalina:

- secreta principalmente dalla porzione midollare del surrene
- non selettiva: affinità per recettori α = recettori β
- scarsi effetti vasali (α e β si bilanciano)

Prevalenza di effetti cardiaci, vasali e bronchiali



trattamento dello shock anafilattico

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) \rightarrow \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 \rightarrow 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)]

ADRENALINA

potente stimolatore dei
recettori

α - β

- *cuore*
- *muscolatura dei vasi*
- *muscoli lisci*

- *piloerezione*
- *sudorazione*
- *midriasi*

A basse dosi:  effetti β sul Sistema Vascolare

A alte dosi:  effetti sugli α

Sistema Cardiovascolare



*costrizione delle arteriole nella
cute, nelle mucose e nei visceri*



α

*dilatazione dei vasi che irrorano la
muscolatura scheletrica*



β_2

**Uno dei più importanti farmaci
vasocostrittori**

Muscolatura liscia

*a livello
gastrointestinale*



*rilassamento
(α - β)*

*a livello della
muscolatura liscia
uterina*



- in funzione della fase del ciclo sessuale*
- stadio gestazionale*

*muscolo
detrusore della
vescica*



*rilassamento
(β)*

Sistema Respiratorio

forte
broncodilatazione

β_2



Broncocostrizione

allergica
o indotta da
istamina



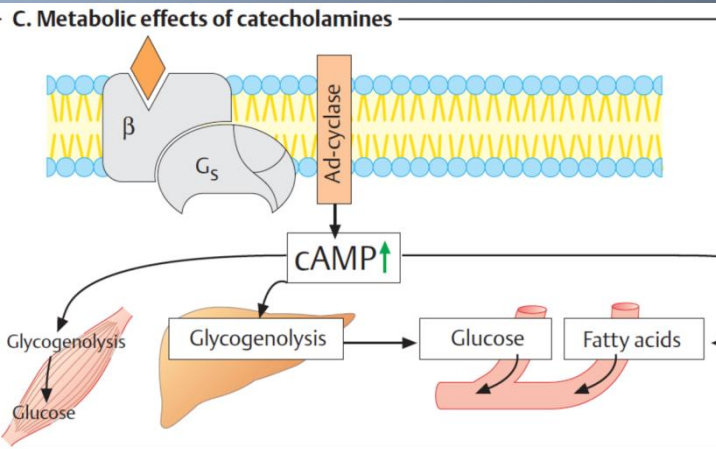
Dispnea

attacco
Asmatico acuto

effetto Iperglicemizzante

glicogenolisi ↑

β_2



liberazione di Glucagone ↑

β_2

liberazione di Insulina ↓

α

lipolisi

azione β_1

Adenil ciclasi

↑ AMP ciclico

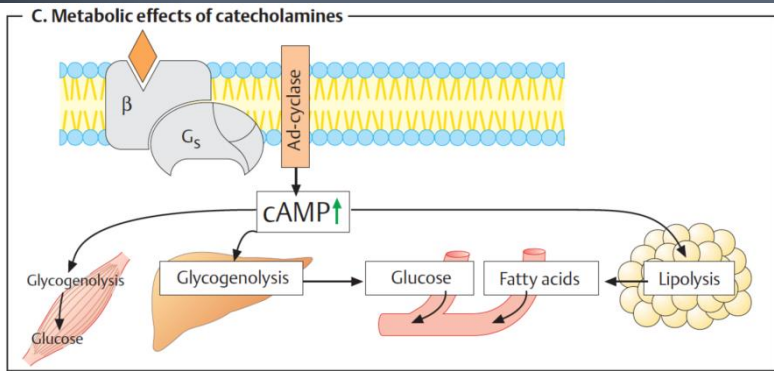
trialglicerolo

lipasi
ormonedipendente

glicerolo

+

acidi grassi



biotrasformazione

fegato

COMT

intestino

MAO

urine

metanefrina
a. vanilmandelico

vie di somministrazione

iniezione

- sottocutanea
- endovenosa

inalazione

uso topico

- occhio

Usi terapeutici

✓ *broncospasmo*

Asma acuta
Shock anafilattico

✓ *glaucoma*

riduce la Pressione Oculare

✓ *Shock anafilattico*

in risposta ad Allergeni

✓ *in Anestesiologia*

in associazione ad
Anestetici locali

Effetti collaterali

Edema polmonare

Emorragia cerebrale

Aritmie cardiache

SHOK ANAFILATTICO: SINTOMI

Compaiono da pochi secondi a 30-90 minuti dal contatto con l'allergene

sistema nervoso

sonnolenza, irritabilità, confusione, vertigini.

sistema respiratorio

difficoltà respiratorie con spasmo della glottide

sistema gastrointestinale

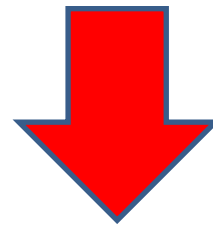
vomito irrefrenabile, crampi addominali, diarrea

cute

arrossamento e gonfiore

sistema circolatorio:

tachicardia, ipotensione, pallore fino al collasso cardiocircolatorio.



Adrenalina

- Stimolazione alfa 1 adrenergica: aumento delle resistenze vascolari periferiche, incremento della pressione arteriosa e risoluzione dell'angioedema (glottide)
- stimolazione beta1: aumento dell'attività miocardica
- stimolazione beta2: broncodilatazione, con risoluzione della crisi respiratoria

ACTION PLAN FOR

Anaphylaxis

How to give EpiPen® or EpiPen® Jr



Form fist around EpiPen® and **PULL OFF** grey cap.



Place black end against outer mid-thigh (with or without clothing).



Push down **HARD** until a click is heard or felt and hold in place for 10 seconds.



Remove EpiPen® and be careful not to touch the needle. Massage the injection site for 10 seconds.

MILD TO MODERATE ALLERGIC REACTION

- swelling of lips, face, eyes
- hives or welts
- tingling mouth, abdominal pain, vomiting

ACTION

- stay with person and call for help
- locate EpiPen® (or EpiPen® Jr if aged 1-5 years)
- contact family/carer



Watch for any one of the following signs of Anaphylaxis

ANAPHYLAXIS (SEVERE ALLERGIC REACTION)

- difficult/noisy breathing
- swelling of tongue
- swelling/tightness in throat
- difficulty talking and/or hoarse voice
- wheeze or persistent cough
- loss of consciousness and/or collapse
- pale and floppy (young children)

ACTION

- 1 Give EpiPen® (or EpiPen® Jr if aged 1-5 years)
- 2 Call ambulance* - telephone 000 (Aus) or 111 (NZ)
- 3 Lay person flat and elevate legs. If breathing is difficult, allow to sit but do not stand
- 4 Contact family/carer
- 5 Further EpiPen® doses may be given if no response after 5 minutes

If in doubt, give EpiPen® or EpiPen® Jr

EpiPen® Jr is generally prescribed for children aged 1-5 years.
*Medical observation in hospital for at least 4 hours is recommended after anaphylaxis.

Adrenalina

stabilità a temperatura ambiente (l'adrenalina tradizionale deve essere invece conservata in frigorifero);

L'adrenalina è sensibile alla luce ed al calore, ma può essere conservata a temperatura ambiente.

Accertarsi che la **soluzione di adrenalina sia incolore e non vi sia presenza di precipitati.**

Simpaticomimetici ad azione diretta

Catecolamine endogene

2. Noradrenalina:

- principale neurotrasmettitore del sistema adrenergico
- Selettività: affinità per recettori $\alpha >$ recettori $\beta_1 \gg \beta_2$

elevata **vasocostrizione**



trattamento dello shock settico

Lo shock settico è la conseguenza del passaggio dell'infezione nel circolo sanguigno, con conseguente massiccia liberazione dei mediatori dell'infiammazione, tra cui l'istamina che aumenta la vasodilatazione

NORADRENALINA

potente agonista
dei recettori

α

presenta una
debole azione sui

β_2

Effetti Cardiovascolari

Vasocostrizione

resistenze
periferiche ↑ α_1

pressione sistolica ↑
diastolica ↑

Riflesso dei Barocettori

riflesso della
stimolazione
vagale ↑

Usi terapeutici *Trattamento acuto dello shock*

Simpatico-mimetici ad azione diretta

Catecolamine endogene

3. Dopamina:

- Selettività verso recettori β_1 cardiaci
- Anche agonista dei recettori dopaminergici a livello dei vasi renali (aumento del flusso)

attività **inotropica** positiva



trattamento dello shock cardiogeno

Lo shock cardiogeno è causato da insufficienza circolatoria, per l'incapacità del cuore di espletare la funzione di pompa. Può dipendere da: scompenso cardiaco, infarto miocardico, aritmie, ed embolia polmonare.

DOPAMINA

Sistema Cardiovascolare

β_1 *cronotropo +*
inotropo +

ad alte dosi α *vascolari*
vasocostrizione 

Azioni renali e viscerali

dilata le arteriole renali e splancniche



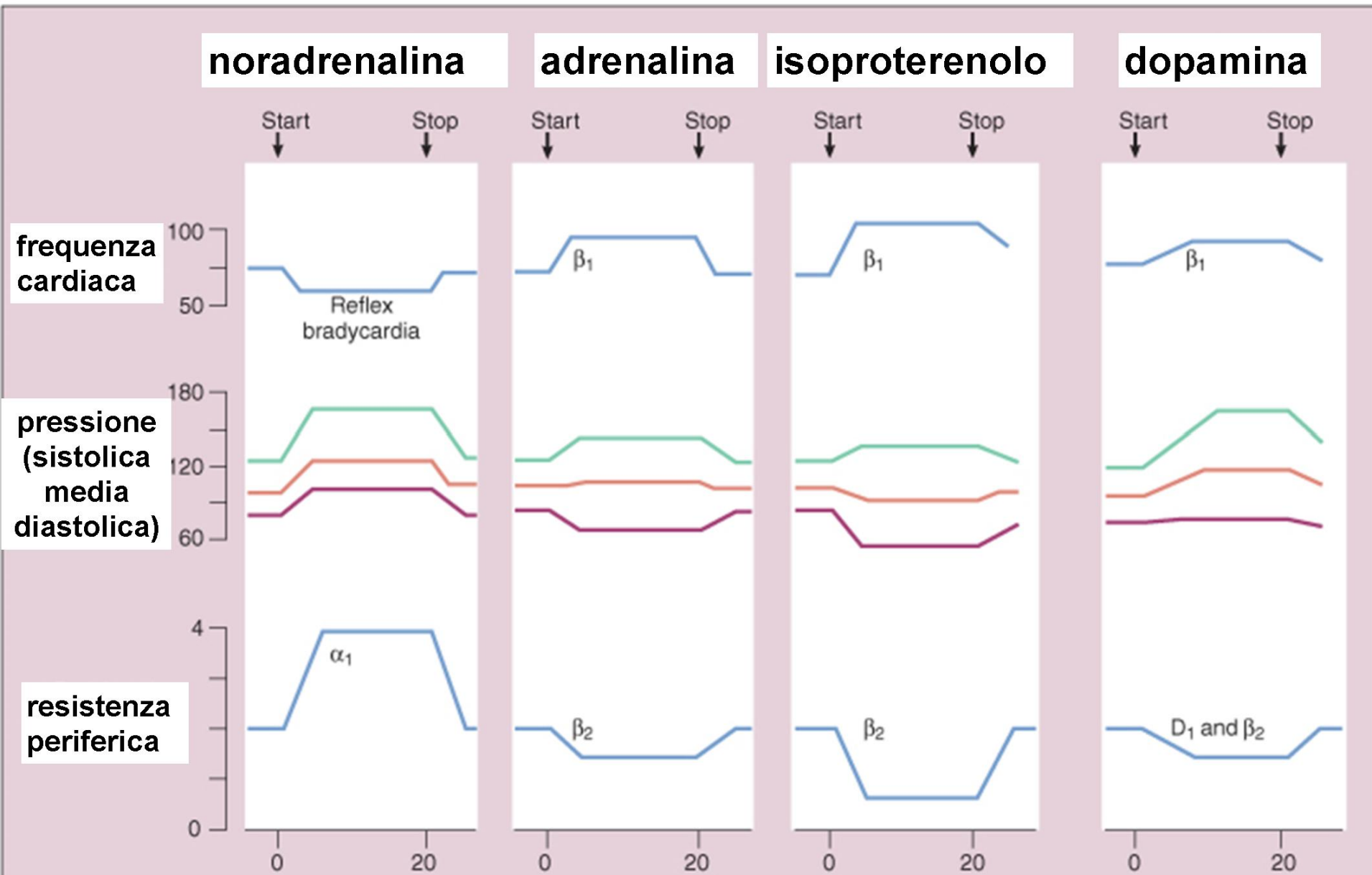
flusso ematico renale
 clinicamente utile nel
 trattamento dello shock 

◆ **1-3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$** \Rightarrow **stimolazione dei recettori δ** : vasodilatazione renale, mesenterica e cerebrale con conseguente aumento del flusso di sangue in questi distretti. L'attivazione dopaminergica a livello renale produce un aumento della diuresi e della escrezione urinaria di sodio.

◆ **5-10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$** \Rightarrow **stimolazione β_1** con conseguente effetto inotropo e cronotropo positivo. La dopamina determina, inoltre, un aumentato rilascio di noradrenalina dalle terminazioni nervose adrenergiche a sua volta responsabile di un ulteriore incremento della contrattilità, della gittata cardiaca, della frequenza cardiaca, della pressione arteriosa sistolica e differenziale.

◆ **10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$** \Rightarrow **stimolazione α** \Rightarrow aumento del tono della muscolatura liscia della parete dei vasi arteriosi \Rightarrow vasocostrizione \Rightarrow aumento delle resistenze periferiche. La stimolazione α causa, inoltre, un aumento della pressione capillare polmonare (PCWP) ed una diminuzione del flusso renale. La vasocostrizione arteriosa indotta dalla dopamina determina un incremento della pressione arteriosa e tale azione la rende particolarmente indicata nei casi di ipotensione severa e nello Shock.

Effetto dell'infusione i.v. delle catecolamine nell'uomo



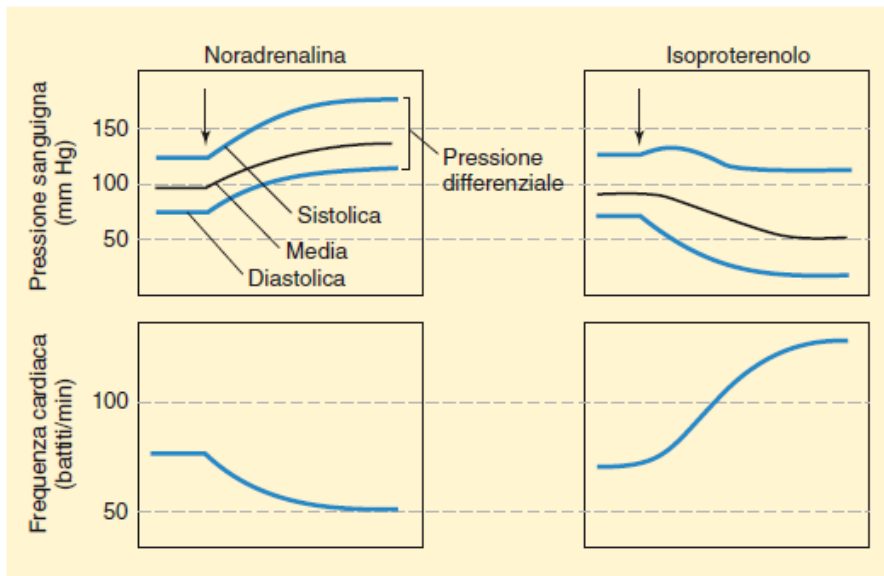


FIGURA 9-1. Effetto tipico della noradrenalina e dell'isoproterenolo sulla pressione ematica e sulla frequenza cardiaca. Si noti che la pressione differenziale è solo scarsamente aumentata dalla noradrenalina, ma lo è marcatamente dall'isoproterenolo. La riduzione della frequenza cardiaca causata dalla noradrenalina è la risultante dell'attivazione del riflesso barorecettoriale del flusso vagale al cuore.



Simpaticomimetici

	α_1	α_2	β_1	β_2
Noradrenalina	■	■	■	■
Adrenalina	■	■	■	■
Fenilefrina	■			
Nafazolina	■			
Ossimetazolina	■			
Isoprenalina			■	■
Orciprenalina			■	■
Salbutamolo				■
Salmeterolo				■
Fenoterolo				■

Alcune localizzazioni dei recettori beta adrenergici ed effetti in seguito a stimolazione e inibizione

Tessuto	Recettore	Stimolazione	Inibizione
Vasi sanguigni	β -1, β -2	Dilatazione	Contrazione
Cuore	β -1	Effetto inotropo e cronotropo positivo	Eff. inotropo e cronotropo negativo
Muscolatura scheletrica	β -1, β -2	Tremori \uparrow massa muscolare e velocità di contr. muscolare	Diminuzione tremori
Bronchi	β -2	Dilatazione	Contrazione

farmaci simpaticomimetici

- ✓ ipertensione
- ✓ shock cardiovascolare
- ✓ aritmie
- ✓ asma, emicrania

analoghi strutturali dell'adrenalina e della noradrenalina

- ✓ biodisponibilità orale
- ✓ prolungata durata d'azione
- ✓ specificità per i diversi sottotipi recettoriali

Tabella 9-1. Tipi e sottotipi di recettori adrenergici

Recettore	Agonista	Antagonista	Effetti	Gene sul cromosoma
Tipo alfa₁ Alfa _{1A} Alfa _{1B} Alfa _{1D}	Fenilefrina	Prazosina	↑IP ₃ , DAG comune a tutti	C5 C8 C20
Tipo Alfa₂ Alfa _{2A} Alfa _{2B} Alfa _{2C}	Clonidina Oximetazolina	loimbina Prazosina Prazosina	↓cAMP comune a tutti	C10 C2 C4
Tipo beta Beta ₁ Beta ₂ Beta ₃	Isoprenalina Dobutamina Salbutamolo (albuterolo)	Propranololo Betaxololo Butoxamina	↑cAMP comune a tutti	C10 C5 C8
Tipo dopamina D ₁ D ₂ D ₃ D ₄ D ₅	Dopamina Fenoldopam Bromocriptina	 Clozapina	↑cAMP ↓cAMP ↓cAMP ↓cAMP ↑cAMP	C5 C11 C3 C11 C4

Tabella 9-2. Selettività relativa di agonisti adrenergici

	Affinità relative per i recettori
Agonisti alfa Fenilefrina, metoxamina Clonidina, metilnoradrenalina	$\alpha_1 > \alpha_2 >>>> \beta$ $\alpha_2 > \alpha_1 >>>> \beta$
Agonisti misti alfa e beta Noradrenalina Adrenalina	$\alpha_1 = \alpha_2; \beta_1 >> \beta_2$ $\alpha_1 = \alpha_2; \beta_1 = \beta_2$
Agonisti beta Dobutamina' Isoprenalina Terbutalina, metaproterenolo, albuterolo, ritodrina	$\beta_1 > \beta_2 >>>> \alpha$ $\beta_1 = \beta_2 >>>> \alpha$ $\beta_2 >> \beta_1 >>>> \alpha$
Agonisti dopaminergici Dopamina Fenoldopam	$D_1 = D_2 >> \beta >> \alpha$ $D_1 >> D_2$

Tabella 9-2. Effetti di alcuni simpaticomimetici prototipici sulla resistenza vascolare, sulla pressione sanguigna, e sulla frequenza cardiaca

Farmaco	Effetto su				
	Resistenza dei vasi splanchnici e cutanei	Resistenza dei vasi muscolari scheletrici	Resistenza dei vasi renali	Pressione sanguigna media	Frequenza cardiaca
Fenilefrina	↑↑↑	↑	↑	↑↑	↓
Isoproterenolo	-	↓↓	-	↓↓	↑↑
Noradrenalina	↑↑↑↑	↑↑	↑	↑↑↑	↓

	Farmaci	Usi clinici	Effetti avversi
Alfa-beta agonisti	Noradrenalina	Ipotensione	Ipertensione
	Adrenalina	Glaucoma, associata ad anestetici locali, shock anafilattico, arresto cardiaco, asma	Palpitazioni, aritmie cardiache, emorragia cerebrale, tremore, irrequietezza
Alfa agonisti	Fenilefrina	Congestione nasale, ipotensione posturale	Ipertensione, bradicardia, xerostomia, sedazione
	Clonidina, apraclonidina	Ipertensione, glaucoma, sindrome da astinenza (oppiacei, alcool)	
Beta agonisti	Isoproterenolo	Asma, arresto cardiaco, shock	Palpitazioni, tachicardia, tachiaritmie, cefalea
	Dobutamina	Scompenso cardiaco	Ipertensione, tachicardia
	Salbutamolo Formoterolo	Asma, broncopneumopatia cronica ostruttiva	Tremore, tachicardia (uso sistemico)
	Ritodrina	Parto prematuro	
Adrenergici ad azione indiretta	Metilfenidato	Disturbo da deficit dell'attenzione con iperattività, narcolessia	Irrequietezza, anoressia, tachicardia, ipertensione
Adrenergici ad azione mista	Dopamina	Shock cardiogeno, insufficienza cardiaca congestizia, insufficienza renale acuta	Vasocostrizione

Agonisti simpaticomimetici selettivi dei recettori α -adrenergici

α_1 -adrenocettori:

fenilefrina, metaraminolo*

azione prevalentemente vascolare > attività vasocostrittrice diretta e bradicardizzante indiretta

Impiego:

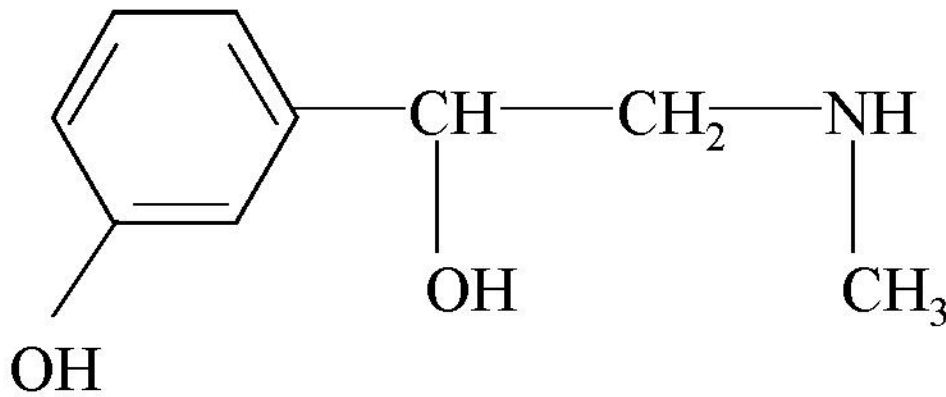
Decongestionanti nasali

Midriatici

Ipotensione acuta

* anche liberazione di NA

FENILEFRINA



- si lega preferenzialmente ai recettori α_1
- attiva i recettori β solo a concentrazioni elevate
- non è un substrato per le COMT

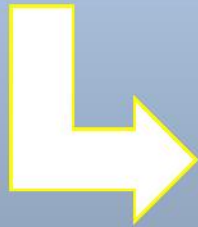
è un potente vasocostrittore



la pressione sanguigna

l'uso topico nelle membrane della mucosa nasale
induce midriasi e
produce vasocostrizione prolungata

Usi terapeutici

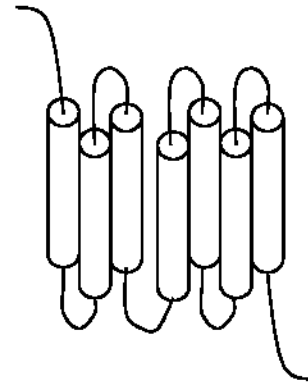


è utilizzata per elevare la pressione sanguigna e per arrestare episodi di tachicardia sopraventricolare

alte dosi

cefalea ipertensiva
irregolarità cardiache

AGONISTI α_1



Fenilefrina, nafazolina, tetrizolina,
ossimetazolina e xilometazolina

Questi farmaci causano vasocostrizione ed aumento della pressione stimolando i recettori α_1 e possono essere utilizzati nelle sindromi ipotensive susseguenti ad anestesia spinale o per indurre vasocostrizione in chirurgia...ma....

Il loro uso più diffuso è però come decongestionanti nasali e come midriatici



Pseudoefedrina
(+ altri)



Nafazolina



xilometazolina



Ossimetazolina cloridrato



Tramazolina

L'efficacia dei vari principi attivi è sovrapponibile, cambia solo la durata d'azione: è breve (4-6 ore) per fenilefrina e nafazolina (es. Neosynfrine, Rinazina), intermedia (6-8 ore) per xilometazolina (es. Neorinoleina, Otrivin) e lunga (8-10 ore) per oximetazolina (es. Actifed, Rinocalyptol, Vicks Sinex). La diversa durata d'azione condiziona la frequenza delle somministrazioni: 3-4 volte al giorno per il primo gruppo di farmaci, 2 sole per quelli a maggiore durata d'azione. I nebulizzatori (o spray senza propellenti) sono da preferire in quanto, espellendo il farmaco in piccolissime goccioline, gli consentono di disperdersi su una più ampia superficie della mucosa nasale.

La fenilefrina (es. Neosynfrine) è il farmaco con minori effetti indesiderati a livello cardiaco e sul SNC, e risulta il farmaco più indicato per i cardiopatici e gli ipertesi.

**La nafazolina, tetrizolina, ossimetazolina e xilometazolina
sono imidazoline, alfa-stimolanti.**

**Utilizzate in terapia per applicazione locale come vasocostrittori delle
mucose**

rinite, congiuntivite allergica ed aspecifica.

AVVERTENZE:

**Questi farmaci, ad alte dosi o in pazienti ipersensibili (ipertensione,
ipertiroidismo) provocano effetti stimolanti di tipo adrenergico.**

Sono stati osservati casi di ritenzione urinaria e di turbe circolatorie.

**Nei lattanti sono state descritte turbe respiratorie, a volte coma e
shock.**

**Queste sostanze non dovrebbero essere somministrate per più di una
settimana a causa della possibile comparsa di locali danni alle
mucose (atrofia).**

ATTENZIONE

Questi farmaci sono di libera vendita (OTC/SOP)

CONTROINDICAZIONI

Accertata ipersensibilità alla **ossimetazolina** o ad altri componenti del prodotto, ipertrofia prostatica, malattie cardiache ed ipertensione arteriosa grave. Glaucoma, ipertiroidismo. Non impiegare nei bambini sotto i 6 anni.

EFFETTI INDESIDERATI

L'uso protratto può determinare fenomeni di sensibilizzazione locale e può alterare la normale funzione della mucosa del naso e dei seni paranasali, inducendo anche assuefazione al farmaco. Per rapido assorbimento attraverso le mucose si possono verificare effetti sistemici consistenti in ipertensione arteriosa, bradicardia riflessa, cefalea, disturbi della minzione. In caso di sovradosaggio può comparire ipertensione arteriosa, tachicardia, fotofobia, cefalea intensa, oppressione toracica e nei bambini, ipotermia e grave depressione del SNC con spiccata sedazione.

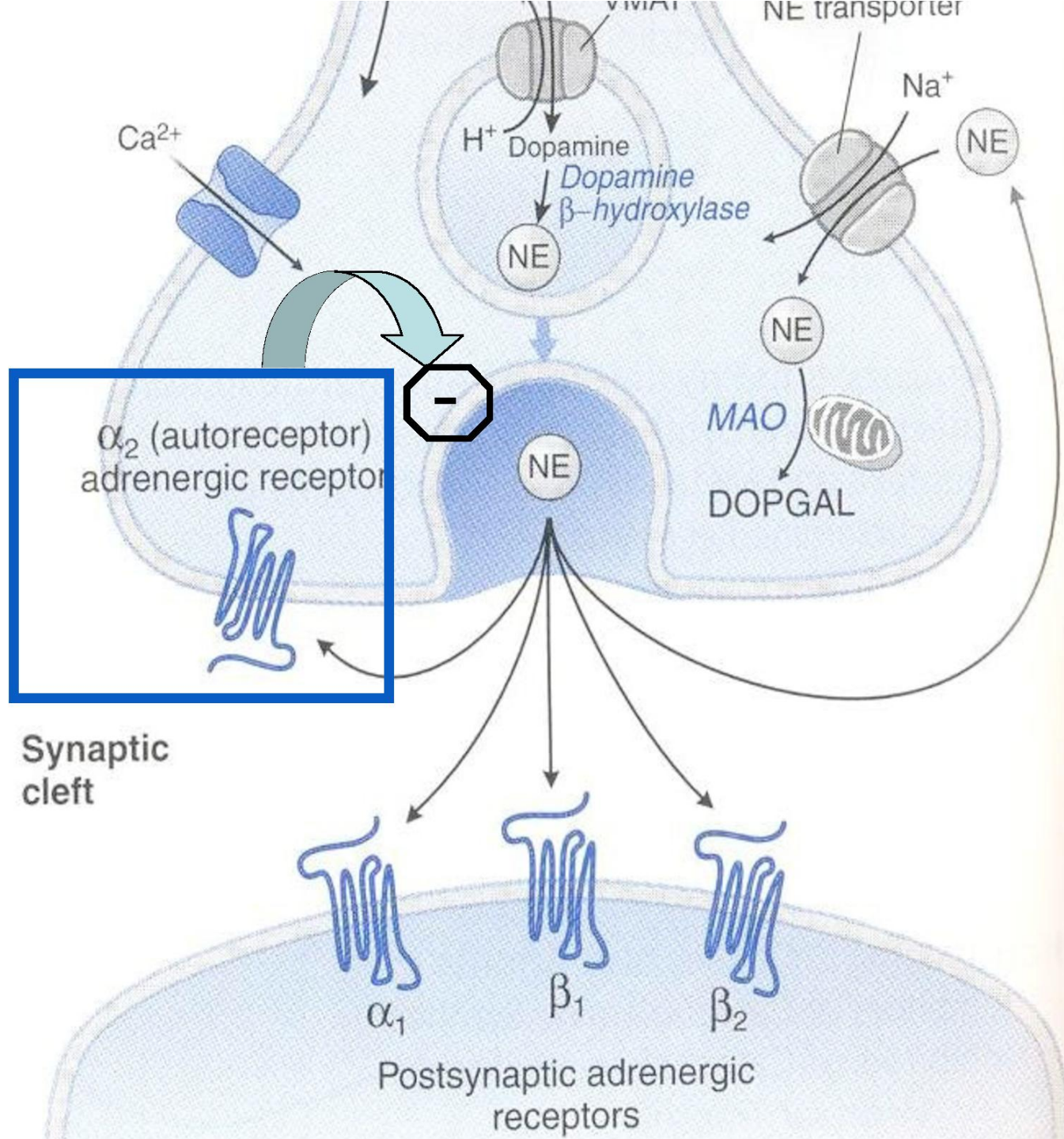
Agonisti simpaticomimetici selettivi dei recettori α -adrenergici

α_2 -adrenocettori:

clonidina, α -metildopa, guanfacina e guanabenz

Azione ipotensiva > inibizione della neurotrasmissione simpatica per attivazione degli α_2 -adrenocettori pre-sinaptici

Impiego: ipotensivi



CLONIDINA

anni '70 - capace di
indurre vasocostrizione
e provocare
ipotensione, sedazione
e bradicardia



EFFETTI
FARMACOLOGICI

pressione arteriosa

frequenza cardiaca

Somministrazione:

orale
effetto massimo dopo 1-3 ore

applicazione
transdermica

Usi terapeutici:

(clonidina cloridrato)

- trattamento ipertensione
- ↑ assorbimento di Na cloruro e fluidi
- ↓ secrezione di bicarbonato
- trattamento sospensione utilizzo di oppiacei, alcool e tabacco

Effetti collaterali:

- secchezza delle fauci
- sedazione
- disfunzioni sessuali
- tachicardia
- reazioni da sospensione

Agonisti simpaticomimetici selettivi dei recettori β -adrenergici

β_1 -adrenocettori:

Dobutamina

Impiego:

inotropo positivo
(scompenso cardiaco)

Nota: T 1/2 di 2 min

Non selettivi: Isoprenalina
(o isoproterenolo) con
affinità verso recettori β_1
= β_2

β_2 -adrenocettori:

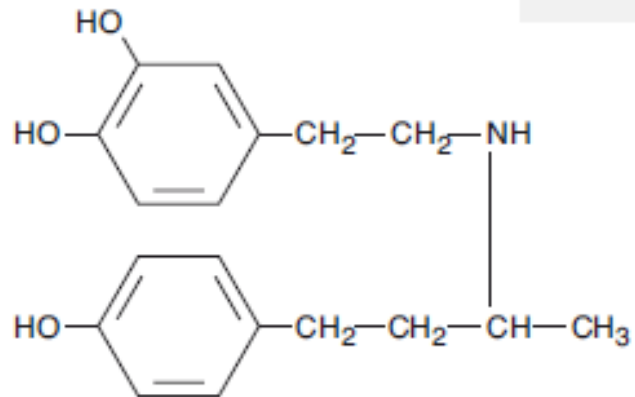
salbutamolo, terbutalina
T1/2 3-4 h

LABA (long-acting β -
adrenergic agonists, T1/2
12h):

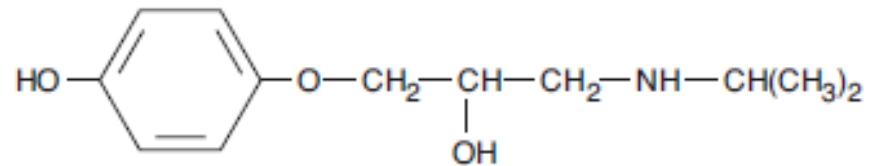
salmeterolo, formoterolo

Impiego: broncodilazione
(asma, BPCO)

BETA₁-SELETTIVI

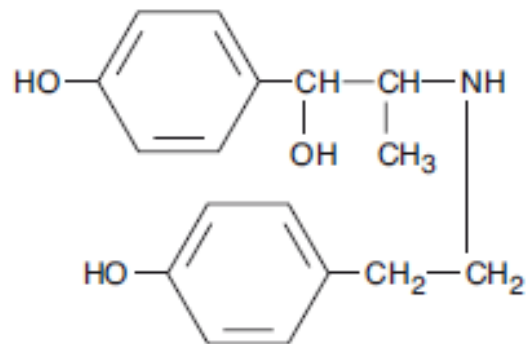


Dobutamina

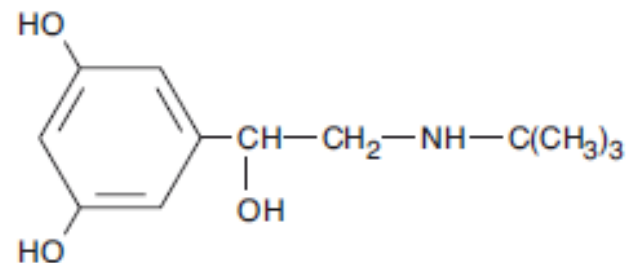


Prenaltero

BETA₂-SELETTIVI



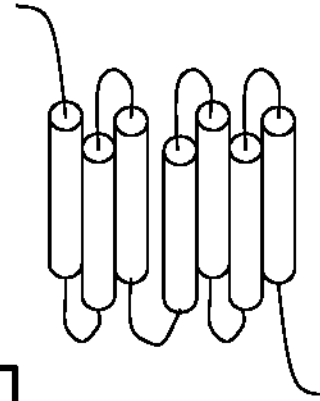
Ritodrina



Terbutalina

Figura 9-8. Esempi di agonisti β_1 e β_2 selettivi.

AGONISTI β_1



Dobutamina - Miozac[®] (H):
selettività' relativa per i β_1
(anche α_1 e β_2).

INDICAZIONI D'IMPIEGO:

➤ MIOZAC soluzione, è indicato in tutti i casi in cui si renda necessario un supporto all'attività inotropica miocardica a breve termine, per il trattamento di pazienti adulti con scompenso cardiaco da depressa contrattilità miocardica conseguente a cardiopatia organica o ad interventi di cardiocirurgia

La **DOBUTAMINA** (nome commerciale DOBUTREX®) è un agente simpaticomimetico sintetico selettivo per i recettori cardiaci β_1 (stimolazione cardiaca) ma possiede anche un moderato effetto di stimolazione sui recettori vasali β_2 (vasodilatazione).

La stimolazione dei recettori β_1 determina un aumento della contrattilità cardiaca (inotropismo) ed un lieve aumento della frequenza cardiaca (cronotropismo).

A differenza della dopamina, i cui effetti farmacologici sono strettamente dose-dipendenti, la dobutamina, in un range che va da **2 a 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$** , possiede sempre un effetto inotropo positivo

L'aumento della gittata sistolica si accompagna abitualmente ad una diminuzione della resistenza vascolare sistemica dovuta alla vasodilatazione indotta dalla stimolazione dei recettori vasali β_2 per tale motivo la pressione arteriosa, nonostante l'aumento della gittata, rimane solitamente invariata.

USI TERAPEUTICI

- trattamento a breve termine dello scompenso cardiaco
- insufficienza cardiaca congestizia
- infarto miocardico acuto



VOLUME SISTOLICO
GITTATA CARDIACA



FREQUENZA CARDIACA

FABBISOGNO ~~X~~ OSSIGENO

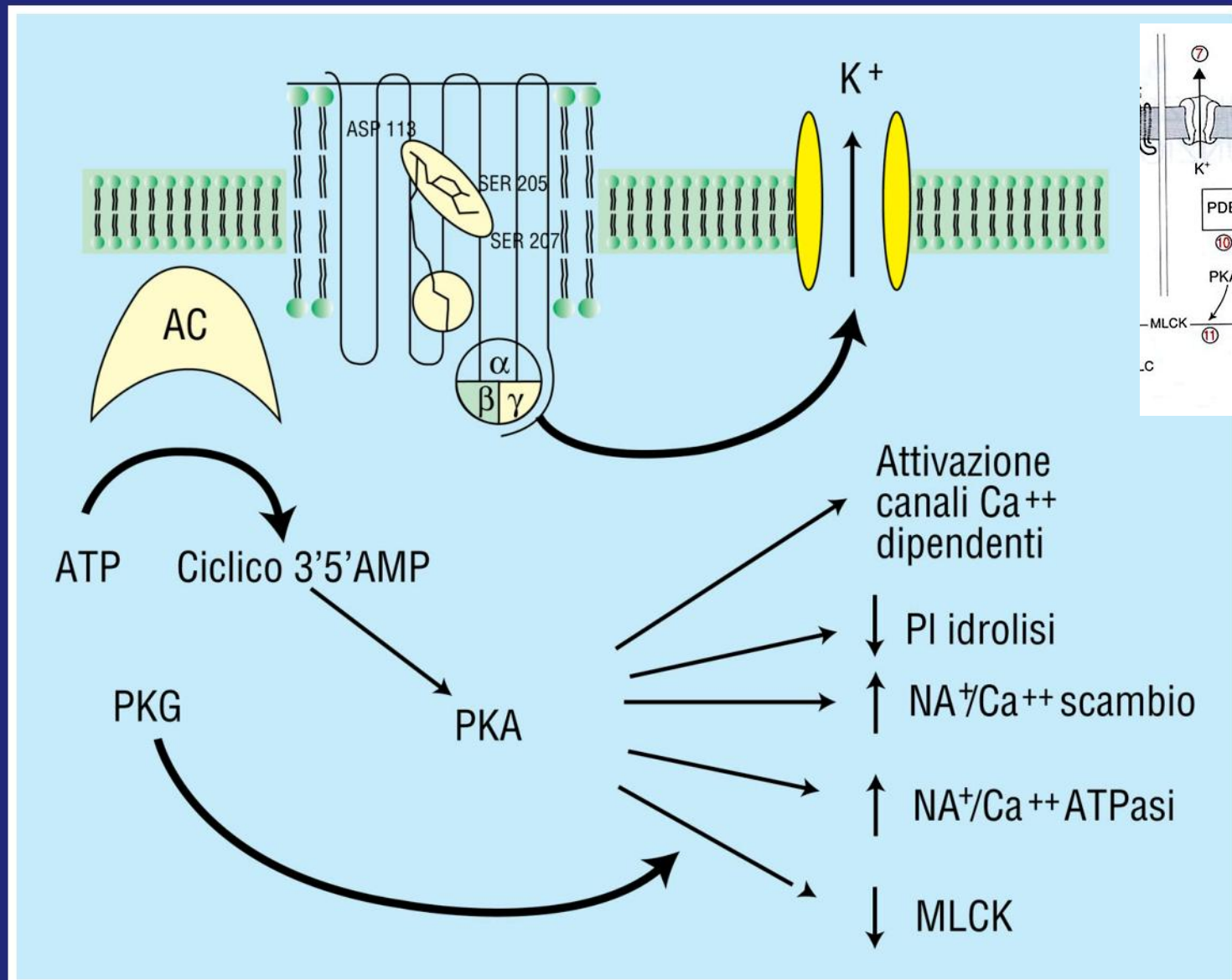
Effetti
indesiderati

non va somministrata in pazienti con
fibrillazione atriale
ed affetti da ipertensione

sviluppo tolleranza per uso prolungato

SIMPATICOMIMETICI: BETA-2 AGONISTI

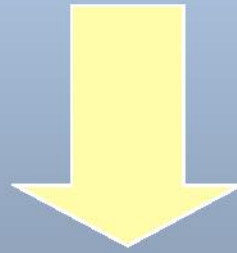
Meccanismo d'azione dei beta₂-agonisti



METAPROTERENOLO

non è un catecolo

- Azione β_2



dilatazione bronchioli

resistente alle COMT

Somministrazione:

- orale
- inalazione

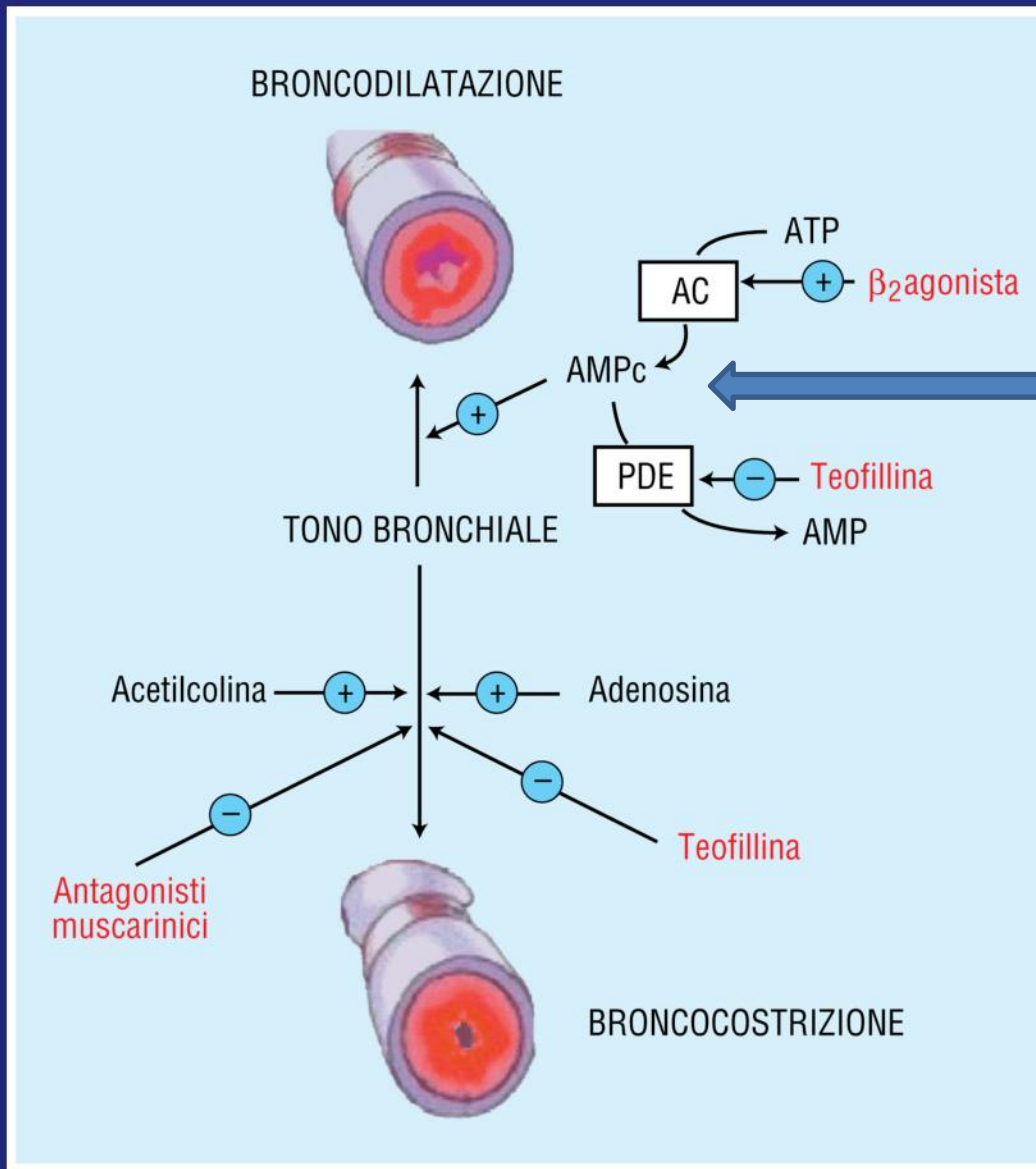
escrezione  coniugati con Acido glucuronico

Usi terapeutici:

- ostruzione delle vie aeree
- broncospasmo acuto

FARMACI DEL SIMPATICO

Meccanismo d'azione dei broncodilatatori.



TERBUTALINA

substrato resistente
alle COMT

Somministrazioni:

- orale
- inalazione
- sottocutanea

Usi terapeutici:

- ostruzione delle vie aeree e broncospasmo
- nel travaglio di parto prematuro
- trattamento d'emergenza dello stato asmatico

BREVE DURATA D'AZIONE

SALBUTAMOLO

(inalazione)



effetto
broncodilatatore
raggiunto in 15 minuti
e permanenti per 3 o
4 ore

Classi dei β 2-agonisti in base alla durata d'azione

- **β 2-agonisti a breve durata d'azione: salbutamolo e la terbutalina.** Utilizzati negli attacchi acuti di asma, l'azione broncodilatatrice s'instaura nel giro di 5 minuti e hanno una durata d'azione di 4-6 ore.
- **β 2-agonisti a lunga durata d'azione: formoterolo e il salmeterolo.** Utilizzati soprattutto per controllare e prevenire i sintomi notturni dell'asma (broncocostrizione). Hanno una lenta insorgenza d'azione (20-30 minuti), ma la broncodilatazione da loro indotta ha una durata di 8-12 ore.
- **β 2-agonisti a durata d'azione ultra lunga, (ultra-LABAs: Long Acting Beta-adrenoceptor Agonists): indacaterolo.** Durata d'azione di 24 ore e ciò consente di effettuare un'unica somministrazione giornaliera.



I motivi per cui i farmaci beta-agonisti sono considerati doping sono molteplici e tutti legati all'effetto che ricorda la stimolazione del sistema nervoso vegetativo simpatico:

- 1- aumento delle prestazioni cardiache
- 2- aumento del calibro bronchiale
- 3- aumento della vascolarizzazione del tessuto muscolare
- 4- effetti metabolici che favoriscono la produzione di substrati energetici muscolari
- 5- aumento della forza di contrazione muscolare

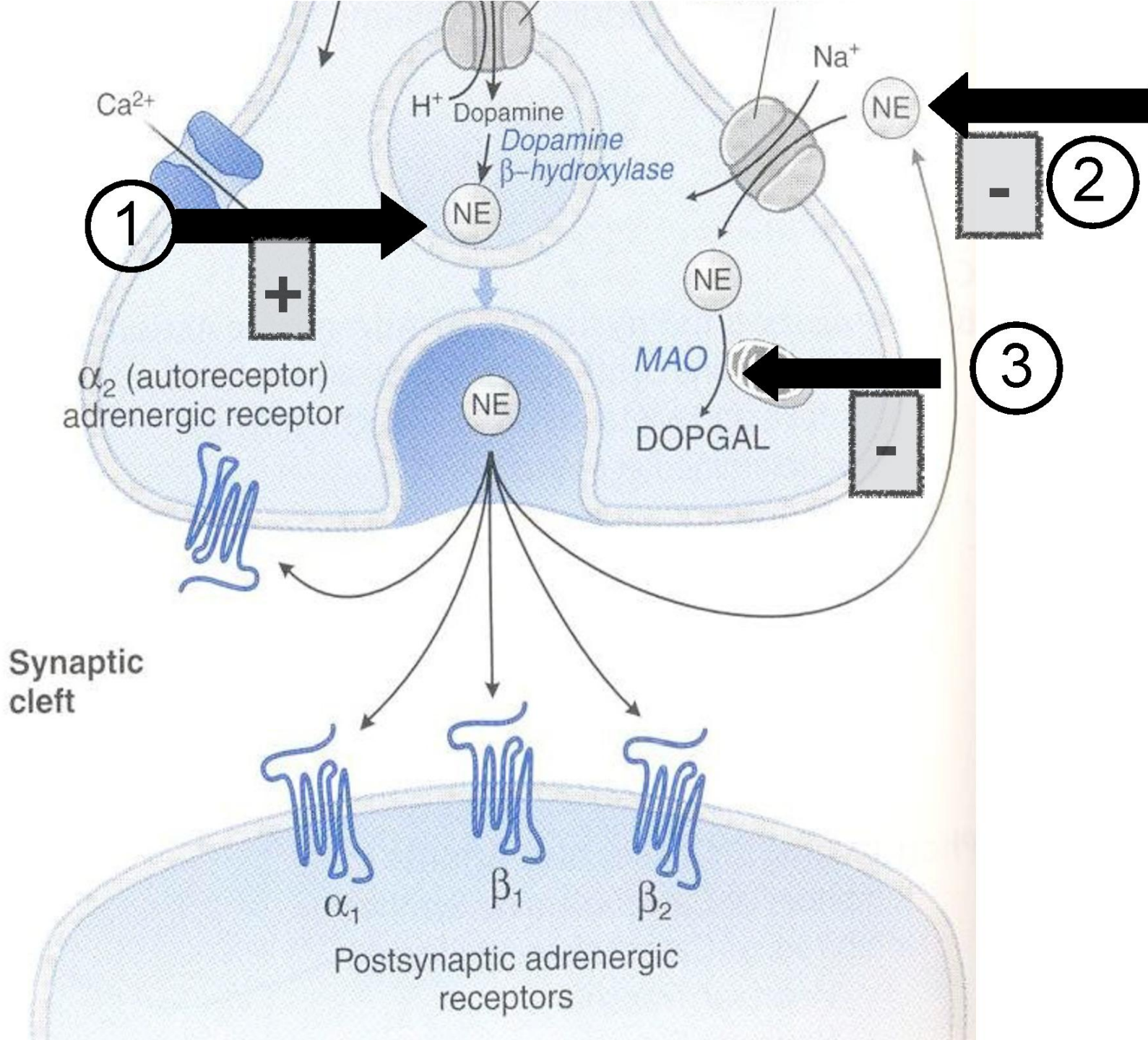
Simpaticomimetici ad azione indiretta e mista

Azione indiretta:

- 1) liberazione di NA dai suoi siti di deposito
- 2) Inibizione dell'uptake di noradrenalina
- 3) Inibizione delle MAO
- 4) Inibizione delle COMT

Azione mista:

azione indiretta + interazione diretta con i recettori adrenergici



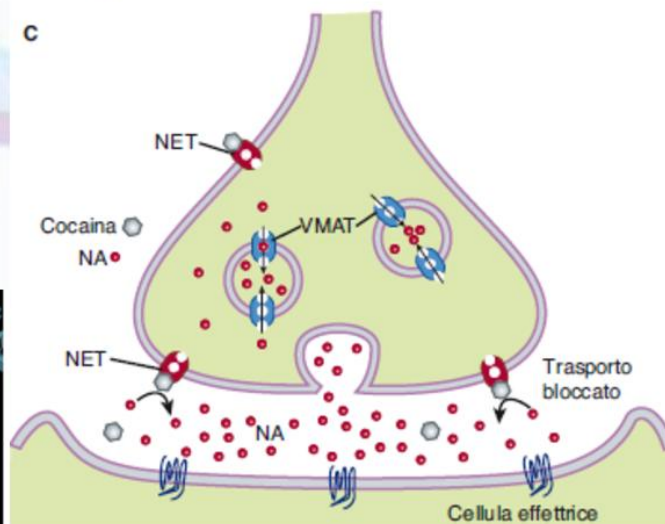
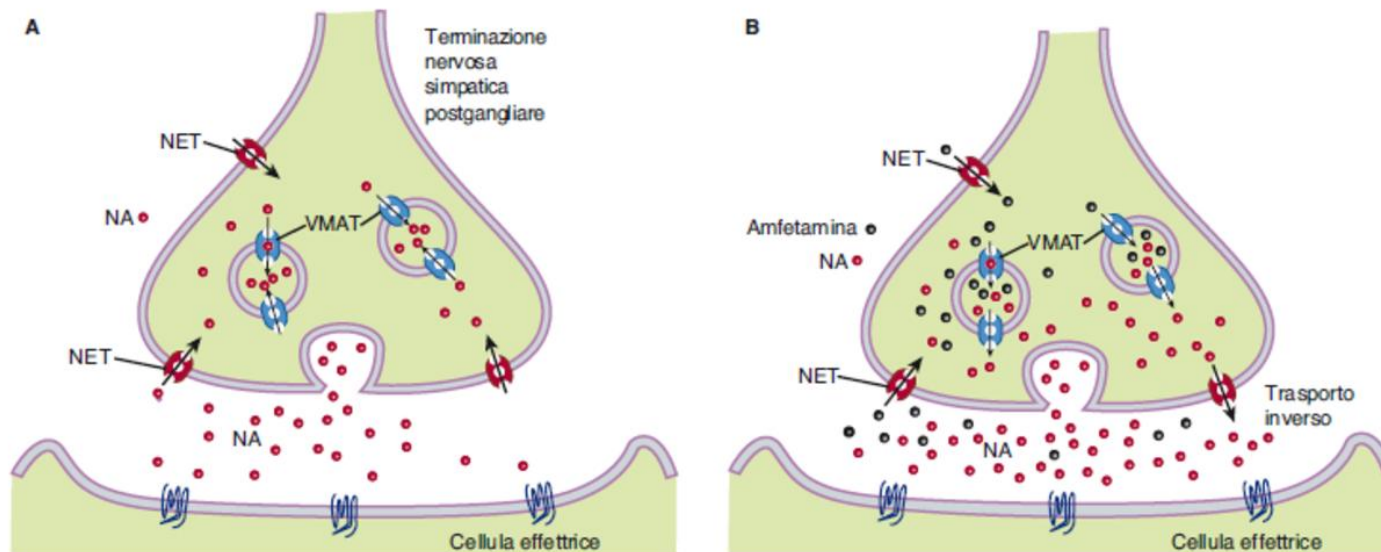


Figura 9-3. Modificazioni farmacologiche dei trasportatori delle monoammine. Farmaci di uso comune, quali antidepressivi, amfetamine e cocaina, agiscono con potenze differenti sui trasportatori delle monoammine (noradrenalina, dopamina e serotonina). Nel diagramma **A** è illustrato il meccanismo di ricaptazione della noradrenalina (NA) nel neurone noradrenergico attraverso il trasportatore della noradrenalina (NET). All'interno della terminazione, una parte della noradrenalina ricaptata è sequestrata nelle vescicole presinaptiche attraverso il trasportatore vescicolare delle monoammine (VMAT). I diagrammi **B** e **C** illustrano gli effetti di amfetamina e cocaina su queste vie. Si veda il testo per i dettagli.



Simpaticomimetici ad azione indiretta

1. Liberazione della NA dai siti di deposito

Amfetamina – Metamfetamina - tiramina

Effetti vascolari: Vasocostrizione e aumento della pressione arteriosa

Effetti cardiaci: aumento della forza di contrazione cardiaca e diminuzione riflessa della frequenza

Effetti sul SNC: Insonnia, riduzione dell'appetito, euforia, aumento dell'attività motoria

Impiego: Narcolessia, disordini con deficit d'attenzione e eccessiva attività motoria nei bambini (ADHA)

Effetti avversi: Ipertensione, emorragia cerebrale, convulsioni, coma, allucinazioni, tremore, agitazione

Simpaticomimetici ad azione indiretta
2. Inibizione dell'uptake di NA

Cocaina - imipramina - amitriptilina

interferiscono con il processo di re-uptake presinaptico di diversi neurotrasmettitori

Impiego:

Antidepressivi (non cocaina!)

Simpaticomimetici ad azione indiretta

3. Inibizione delle MAO

Fenelzina (irreversibile)

Tranilcipromina (irreversibile)

moclobemide (reversibile)

Aumentano la concentrazione di NA nello spazio intersinaptico

Impiego clinico:
antidepressivi

Simpaticomimetici ad azione mista

Efedrina – idrossiamfetamina - metaraminolo

Effetti vascolari:

Vasocostrizione e aumento della pressione arteriosa

Effetti cardiaci:

aumento della contrazione e della frequenza cardiaca

Altri effetti:

broncodilatazione

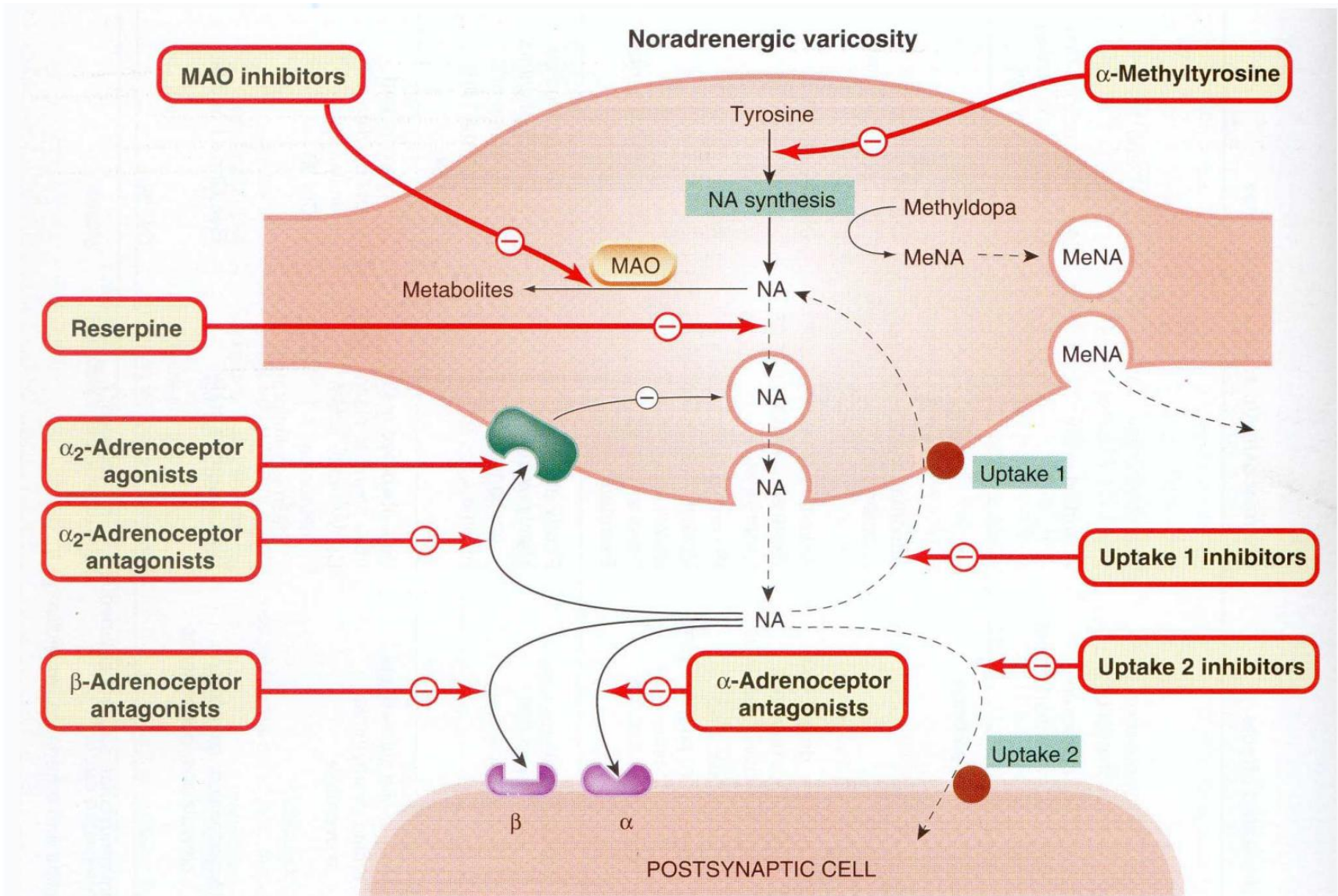
Impieghi clinici:

Asma, congestione nasale, narcolessia, midriatico

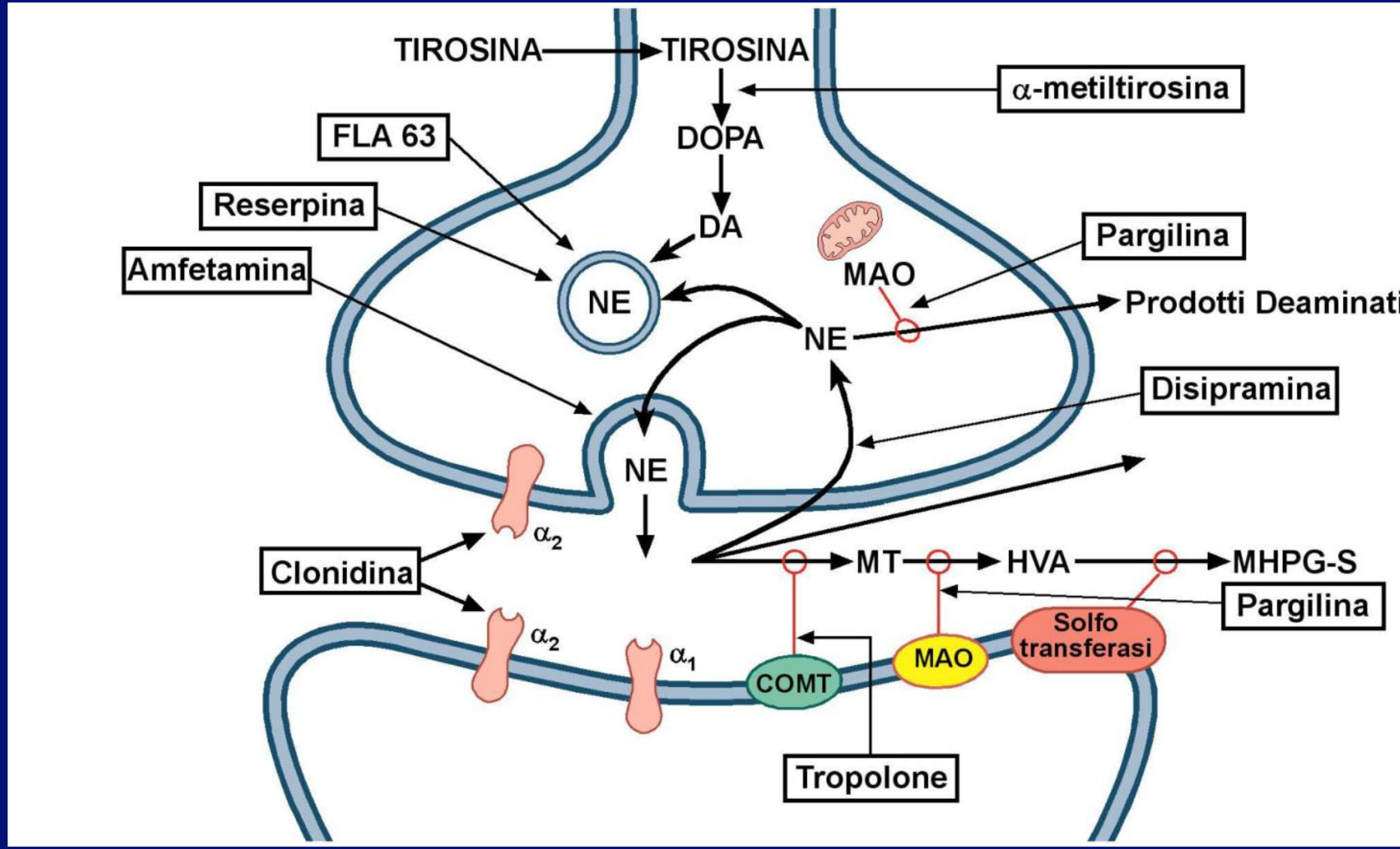
Effetti avversi:

Minor tossicità verso il SNC rispetto all'amfetamina

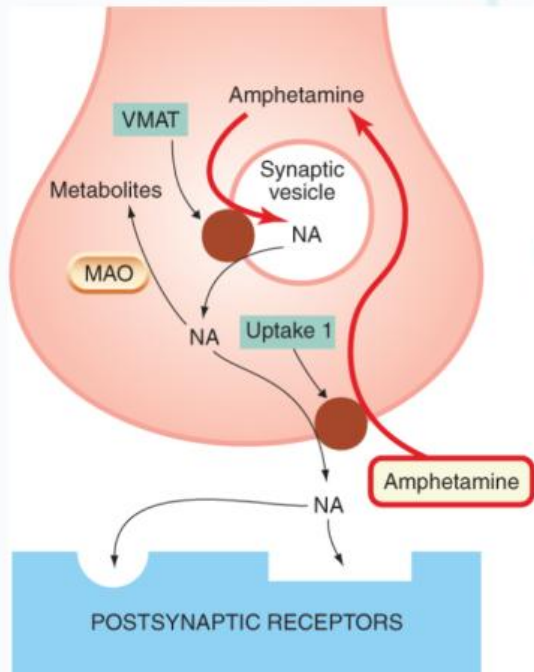
FARMACI CHE INTERFERISCONO CON RISPOSTA ADRENERGICA



Azione dei farmaci a livello della sinapsi noradrenergica

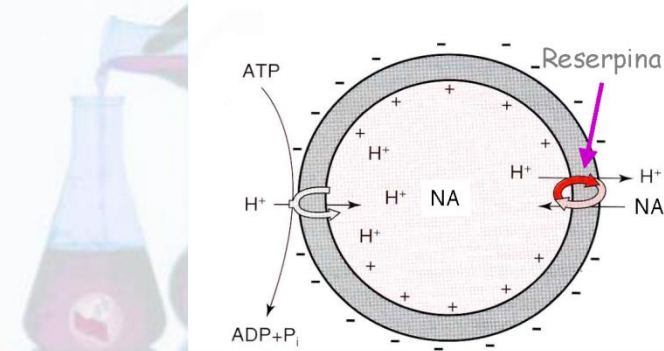


Trasportatori di NA e farmaci



Trasportatori vescicolari H⁺-dipendenti

Trasportatore	Struttura molecolare	Localizzazione	Substrato	Inibitori
VMAT1	512 aa 12 TM	Cellule cromaffini	NA~DA ~5-HT ~A	Reserpina > tetrabenazina
VMAT2	521 aa 12 TM	SNC	NA~DA ~5-HT ~A	Tetrabenazina > reserpina



Struttura molecolare	Localizzazione	Substrato	Inibitori
Trasportatore della noradrenalina (NET)			
~600 aa 12 TM	Neuronale	Noradrenalina Dopamina Amfetamina	Antidepressivi triciclici Cocaina Amfetamina
Trasportatore dell' adrenalina (fET)			
~600 aa 12 TM	Neuronale	Adrenalina Noradrenalina Dopamina	Antidepressivi triciclici

AMFETAMINA

AMINA SIMPATICO-MIMETICA
CHE STIMOLA IL SNC

SNC



stimola il centro respiratorio bulbare

abbassa il grado di depressione centrale

AGONISTI ADRENERGICI AD AZIONE INDIRECTA

- AMFETAMINA
- TIRAMINA

CAUSANO LA
LIBERAZIONE DI NA
DALLE TERMINAZIONI
PRE-SINAPTICHE, NON
INFLUENZANDO
DIRETTAMENTE I
RECETTORI POST-
SINAPTICI

Effetti psichici:

- DOSE
- STATO MENTALE
- PERSONALITA' DELL'INDIVIDUO

Effetti farmacologici (dose di 10-30 mg)

- > insonnia
- > iperattività mentale
- > diminuzione del senso di fatica
- > sicurezza dei propri mezzi
- > miglioramento dell'umore con aumentata intraprendenza
- > maggiore capacità di concentrazione
- > aumento dell'attività motoria e verbale
- > esaltazione ed euforia

FATICA E SONNO :



LA MOLE DI LAVORO ESEGUITO
AUMENTA MA PUO' AUMENTARE IL
NUMERO DEGLI ERRORI

conclusione:

**L'AMFETAMINA RIDUCE LA FREQUENZA DEI
CALI D'ATTENZIONE
IN UNA PRESTAZIONE PER PROLUNGATA
ASTINENZA DAL SONNO**

ANALGESIA :

SCARSO EFFETTO
ANALGESICO DELL'AMFETAMINA

↑ ANALGESIA DELLA MORFINA O SIMILI

↓ APPETITO

la perdita di peso e'
dovuta alla ridotta
richiesta di cibo e solo in
minima parte ad un
aumento del metabolismo

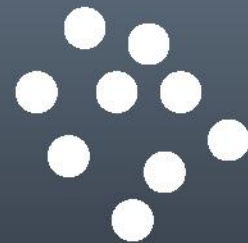
CENTRO RESPIRATORIO

↑ FREQUENZA E LA PROFONDITA'
DELLA RESPIRAZIONE

- MECCANISMI D'AZIONE SUL SNC -

AMFETAMINA

amine biogene



AZIONI PERIFERICHE DELL'AMFETAMINA :



pressione arteriosa



frequenza cardiaca *(dosi elevate di amfetamina determinano aritmia cardiaca)*

EFFETTO CONTRATTILE



sfintere della
vescica urinaria



enuresi e
incontinenza

Effetti tossici acuti

loquacità
irritabilità
riflessi iperattivi
tremori
tensione
agitazione
vertigini

stati di panico
confusione
aggressività
tendenze omicide
aumento della libido

effetti a livello cardiovascolare:

cefalee
dolore anginoso
ipertensione o ipotensione
sensazioni di freddo
pallore o arrossamento
aritmie cardiache

effetti a livello gastrointestinale:

anoressia

vomito

nausea

secchezza delle fauci

gusto metallico

diarrea

Effetti tossici cronici:

perdita di peso pronunciata

allucinazioni e deliri

TOLLERANZA E DIPENDENZA

Usi terapeutici:

- trattamento dell'obesità

- narcolessia

- disfunzioni deficit dell'attenzione

TIRAMINA



- > formaggi stagionati
- > vino Chianti
- > metabolismo della tirosina



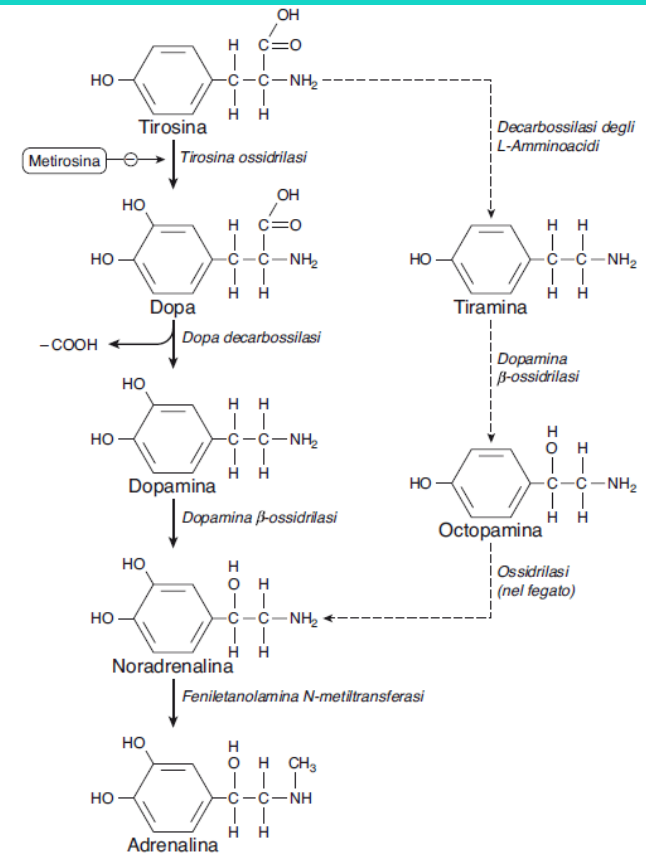
noradrenalina



Tabella 9-5. Cibi che si ritiene abbiano un contenuto elevato di tiramina o di altri simpaticomimetici.

Cibo	Contenuto di tiramina per porzione
Birra	(Non vi sono dati disponibili)
Fagioli, fave	Trascurabile (ma vi è dopamina)
Formaggio, naturale o stagionato	0-130 mg (Cheddar, Groviera e Stilton hanno concentrazioni particolarmente alte)
Fegatini di pollo	0-9 mg
Cioccolato	Trascurabile (ma contiene feniletilamina)
Salsicce, salami	0-74 mg
Pesce affumicato o in salamoia	0-198 mg
Lumache	(Non vi sono dati disponibili)
Vino rosso	0-3 mg
Lievito	2-68 mg

Nota: In un paziente che assuma un inibitore irreversibile della MAO, 20-50 mg di tiramina presenti in un pasto possono aumentare la pressione in modo significativo (si veda anche il cap. 30: Farmaci antidepressivi). Solo formaggio, salsicce e consimili, pesce conservato e lievito contengono abbastanza tiramina da essere pericolosi. Questo non esclude la possibilità che certe preparazioni alimentari possano contenere quantità di tiramina significativamente maggiori della media.




Biosintesi delle catecolamine. La tappa limitante la velocità di sintesi, ovvero la conversione della tirosina in dopamina, è bloccata in pazienti con ipertensione da una mutazione della tirosina ossidrilasi. La via alternativa, indicata con linee tratteggiate, non è stata riconosciuta per l'uomo. Tiramina e octopamina, tuttavia, si accumulano in pazienti trattati con inibitori della monoammina ossidasi. (Adattato da Greenpan FS, Gardner DG (editori): *Basic and Clinical Endocrinology*, 7th ed., McGraw-Hill, 1990).

AGONISTI ADRENERGICI AD AZIONE MISTA

- EFEDRINA

- METARAMINOLO



DETERMINANO OLTRE LA
LIBERAZIONE DI NA DALLE
TERMINAZIONI PRE-
SINAPTICHE,
L'ATTIVAZIONE DEI
RECETTORI ADRENERGICI A
LIVELLO DELLA MEMBRANA
POST-SINAPTICA

EFEDRINA

- alcaloide vegetale
- stimola i recettori α e β



azioni simili all'A



pressione sanguigna



broncodilatazione

meno potente dell'A e
dell'isoproterenolo ed
azione più lenta

profilassi asma e
prevenire attacchi

Altri effetti Efedrina:

- > stimola contrattilità
- > migliora la funzione motoria nella miastenia grave
- > lieve stimolazione del SNC
- > aumenta lo stato di allerta
- > diminuisce la sensazione di fatica
- > impedisce il sonno
- > migliora le prestazioni atletiche

Effetti collaterali:

- ipotensione
- aritmia cardiaca (via parenterale)
- insonnia
- tachifilassi (dosaggi ripetuti)

METARAMINOLO

- > stimola attività cardiaca
- > lieve vasocostrizione

Usi terapeutici:

- trattamento dello shock
- ipotensione acuta