

# Neurotrasmissione a livello dei gangli autonomi

La trasmissione gangliare implica diversi recettori:

1) **RECETTORI NICOTINICI**: Mediano una rapida depolarizzazione postsinaptica, dovuta a corrente di  $\text{Na}^+$ . Si genera un pronto potenziale eccitatorio postsinaptico (EPSP) che può dar luogo ad un potenziale di azione.

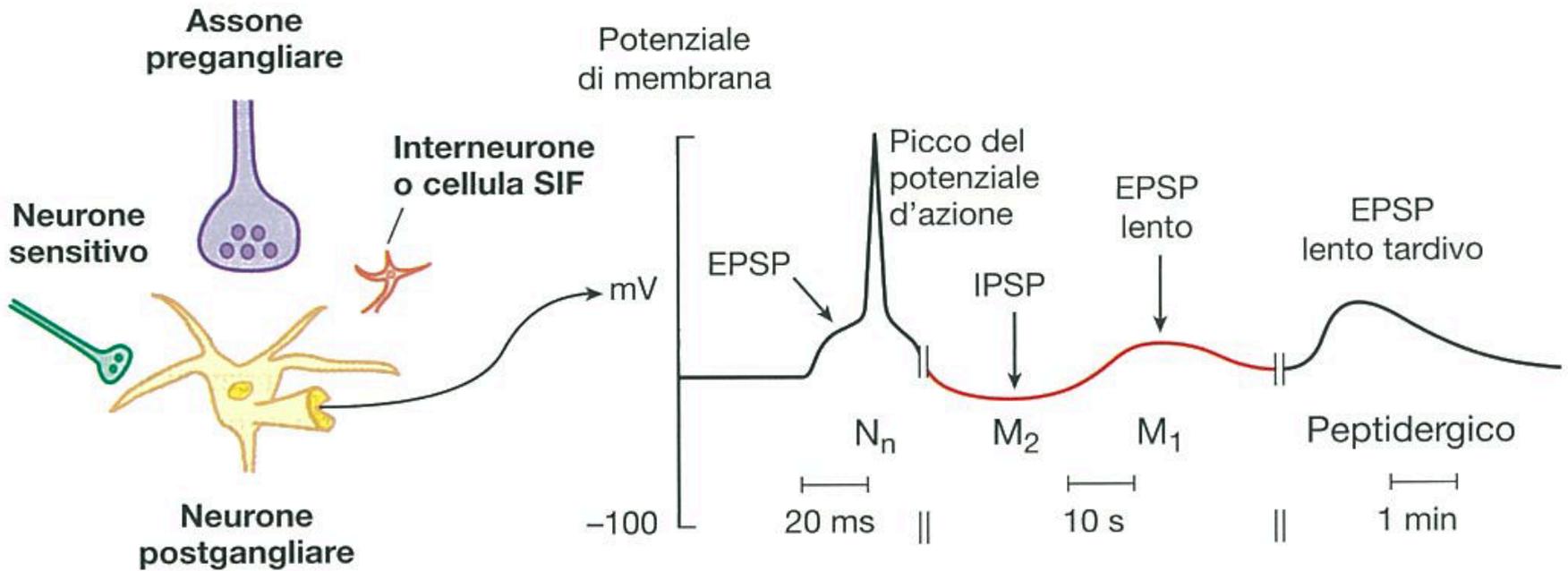
2) **RECETTORI MUSCARINICI**: Recettori postsinaptici  $\text{M}_1$  mediano diminuzione della conduttanza per il  $\text{K}^+$ . Questo produce un EPSP, che è più lento e duraturo (30-60 sec.) rispetto a quello evocato dai recettori nicotinici.

3) **RECETTORI PEPTIDICI**: Recettori per sostanza P, angiotensina, VIP, encefaline, neuropeptide Y; danno un EPSP lento e tardivo che dura per parecchi minuti.

4) **RECETTORI  $\alpha$ -ADRENERGICI**: Si trovano sulla membrana postsinaptica. Sono attivati dalla dopamina o noradrenalina che si libera da cellule SIF (piccole cellule immunofluorescenti).

Una volta attivati generano un IPSP

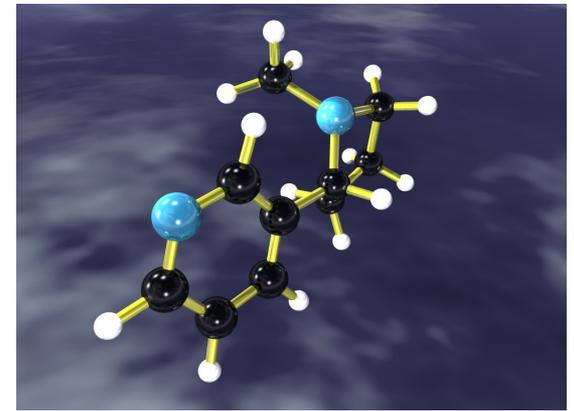
# Potenziali post-sinaptici di un nervo autonomico post-gangliare dopo stimolazione della fibra nervosa pre-gangliare



# Stimolanti gangliari

- Farmaci con caratteristiche simili alla nicotina:
  - Effetti eccitatori insorgono rapidamente, mimano l'ESPS iniziale, sono bloccati da antagonisti del recettore nicotinico gangliare
    - Lobelina
    - Tetrametilammonio
    - Dimetilfenilpiperazinio
- Agonisti dei recettori muscarinici:
  - Effetti eccitatori hanno esordio lento, mimano l'ESPS lento, sono bloccati da atropina e simili
    - McN-A-343
    - Metacolina

# Nicotina



Può sia stimolare sia desensibilizzare i recettori



risposta finale = effetti di stimolazione

+

effetti di inibizione

# Nicotina

## - meccanismo d'azione -

- Fase iniziale (fase 1) → stimola le cellule gangliari e facilita la trasmissione degli impulsi
- Fase post-depolarizzante (fase 2) → alla stimolazione iniziale fa seguito, molto rapidamente, un blocco della trasmissione (DESENSITIZZAZIONE)

# Nicotina

## - azione bifasica sulla midollare del surrene -

- A basse dosi → stimola il rilascio di catecolamine
- Ad alte dosi → previene il rilascio di catecolamine

# Nicotina

## - SNC -

- Azione stimolante sul SNC
- Basse dosi → leggera analgesia
- Dosi più elevate → tremori
- Dosi tossiche → convulsioni
- Agisce principalmente sui siti pre-sinaptici inducendo il rilascio di altri trasmettitori
- Esposizione cronica provoca aumento della densità/numero dei recettori nicotinici → tolleranza e dipendenza

# Nicotina

## - sistema cardiovascolare -

- La liberazione di adrenalina e NA →
  - ↑ pressione sanguigna
  - ↑ frequenza cardiaca
  - ↑ peristalsi
  
- Ad alte dosi:
  - ↓ pressione sanguigna in seguito al blocco gangliare

# Nicotina

## - tratto GI -

- Gangli parasimpatici + terminazioni colinergiche →
  - ↑ tono e attività motoria
  
- Ad alte dosi:
  - ↓ attività muscolare:
    - Dell'intestino
    - Della vescica

# Ghiandole Esocrine

a BASSE dosi

ad ALTE dosi

secrezione



# Sistema Respiratorio

a BASSE dosi

dosi TOSSICHE

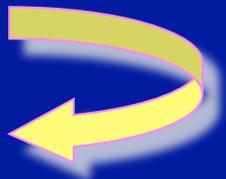
stimolazione respiratoria



depressione  
respiratoria



paralisi della muscolatura respiratoria



- **Assorbimento**

- Mucose della cavità orale
- Cute
- Tratto GI
- Supera la BEE e la barriera placentare

- **Metabolismo**

**Emivita:**  $\approx$  2 ore

- A livello:
  - Epatico
  - Renale
  - Polmonare

- **Eliminazione:**

- Attraverso i reni

# Nicotina

## - tossicità -

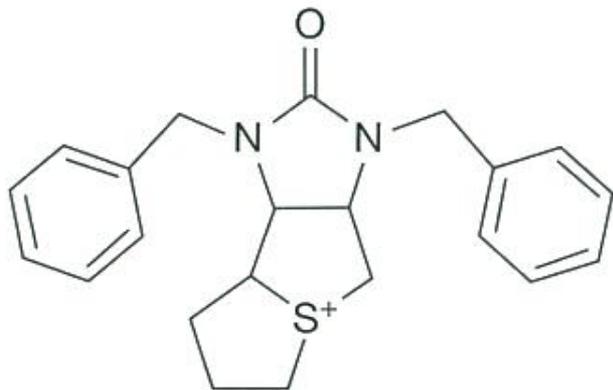
- Nell'adulto la dose letale acuta è  $\approx 60$  mg
- I sintomi di un grave avvelenamento acuto da nicotina insorgono rapidamente:
  - Nausea, vomito, ipersalivazione, dolori addominali, cefalea, sonnolenza, disturbi della vista e dell'udito, confusione mentale, marcata debolezza generalizzata
  - Sensazione di prostrazione, svenimento, crollo della pressione arteriosa, difficoltà respiratorie, collasso, convulsioni, morte per blocco respiratorio
- Trattamento mediante induzione del vomito o lavanda gastrica, poi somministrazione di sospensione di carbone attivo

# Bloccanti gangliari

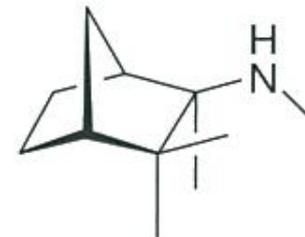
- Bloccano il SNA a livello dei recettori nicotinici
- Non sono in grado di agire in maniera selettiva
- **Nicotina** e farmaci correlati
  - Inizialmente stimolano i gangli mediante un'azione Ach-simile, poi li bloccano causando una depolarizzazione persistente
  - Non usati in terapia
- **Trimetofano e mecamilamina**
  - Inibiscono l'azione post-sinaptica dell'Ach alterando la trasmissione
  - Usati in terapia

# Bloccanti gangliari

	Trimetafano	Mecamilamina
Azione	Bloccante competitivo	Bloccante competitivo
Somministrazione	Endovenosa	Endovenosa e per os
Durata d'azione	≈ 2 minuti	≈ 10 minuti
Utilizzo	Per abbassare la pressione sanguigna, <b>solo</b> in caso di emergenza	



TRIMETAFANO



MECAMILAMINA

# Bloccanti gangliari

## - effetti cardiovascolari -

- Il grado dell'ipotensione prodotto da un bloccante gangliare dipende dall'entità del tono simpatico presente al momento della somministrazione:
  - Minima diminuzione in un individuo normoteso sdraiato
  - Sensibile abbassamento in un soggetto in posizione eretta
- Anche le modificazioni della frequenza cardiaca dipendono dal tono vagale preesistente
  - Diminuzione della frequenza cardiaca se questa era inizialmente elevata

# ADME

- Assorbimento
  - Trimetofano: incompleto e imprevedibile a livello GI
  - Mecamilamina: meno irregolare
- Confinati principalmente nello spazio extracellulare
- Escreti per via renale prevalentemente immodificati

# Usi terapeutici

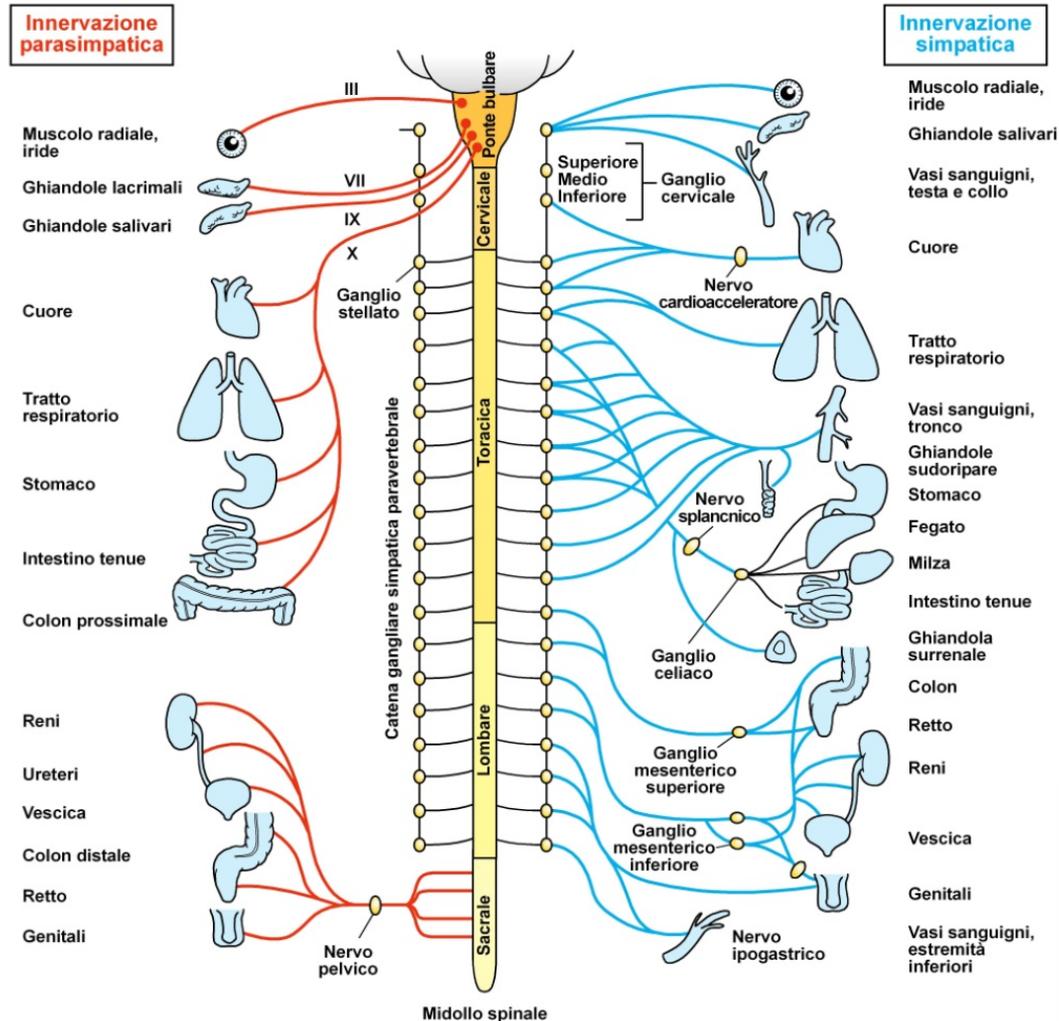
Originariamente erano usati per la terapia e il controllo dell'ipertensione

POCO SELETTIVI



Oggi solo nel trattamento d'urgenza delle crisi ipertensive

# Agonisti e antagonisti adrenergici



# SISTEMA NERVOSO SIMPATICO

**noradrenalina**

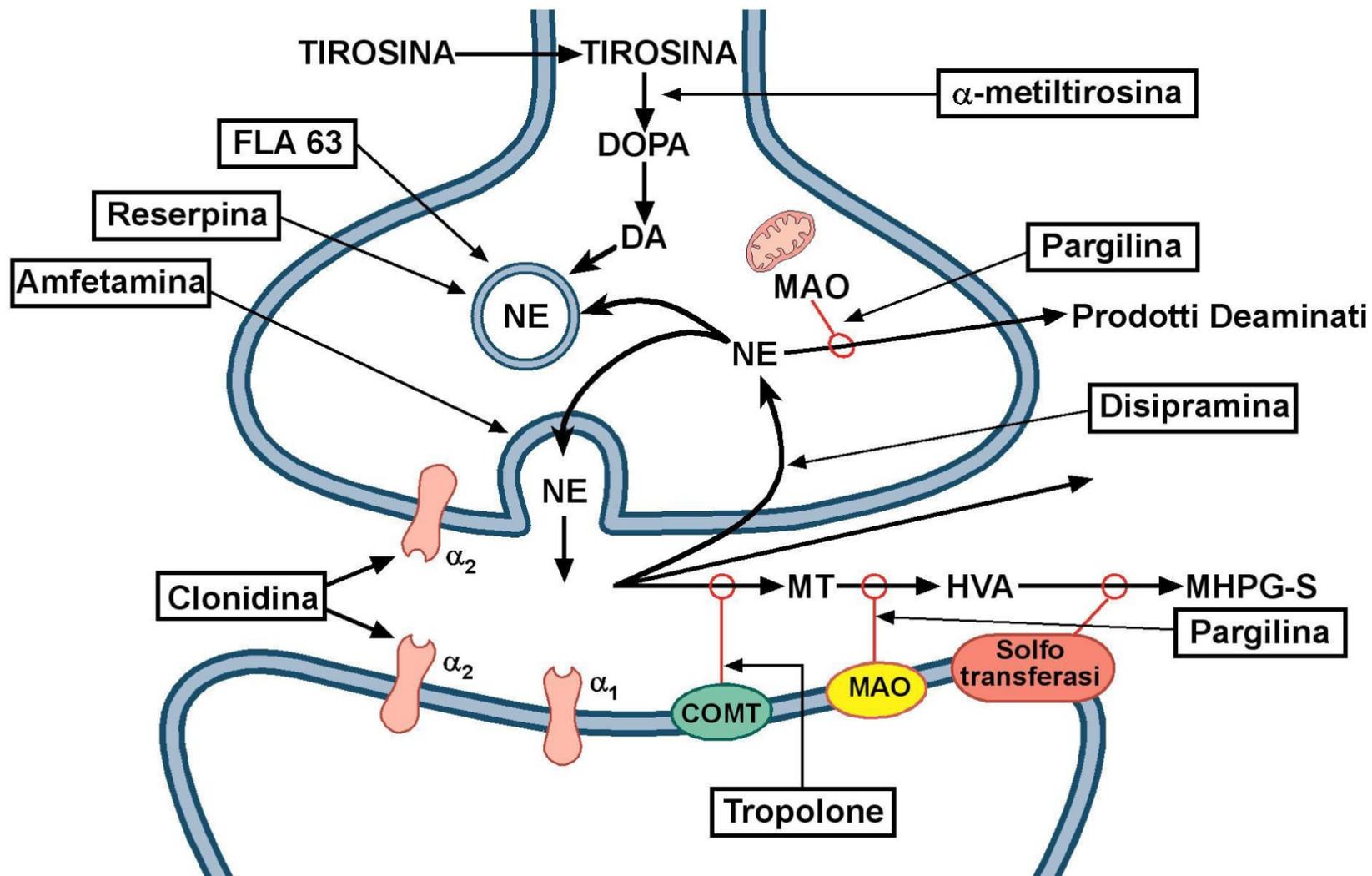
*principale neurotrasmettitore del Sistema Nervoso Simpatico*

**adrenalina**

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

1. *Azione eccitatoria periferica*: muscolatura liscia dei vasi della cute, rene, mucose, ghiandole salivari e sudoripare
2. *Azione inibitoria periferica*: muscolatura liscia della parete intestinale, dell'albero bronchiale e dei vasi sanguigni che irrorano i muscoli scheletrici
3. *Azione eccitatoria sul cuore*: aumento delle frequenza e della forza di contrazione
4. *Azione metabolica*: glicogenolisi e liberazione di acidi grassi liberi dal tessuto adiposo
5. *Azione endocrina*: modulazione delle secrezione di insulina, renina e ormoni ipofisari
6. *Azione sul SNC*: stimolazione della respirazione, aumento della vigilanza e dell'attività motoria
7. *Azioni pre-giunzionali*: modulazione del rilascio di neurotrasmettitori

# Azione dei farmaci a livello della sinapsi noradrenergica



# *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

# Agonisti Adrenergici

differenti meccanismi d'azione

## • AGONISTI DIRETTI

- Adrenalina
- Noradrenalina
- Isoprotenerolo
- Fenilefrina

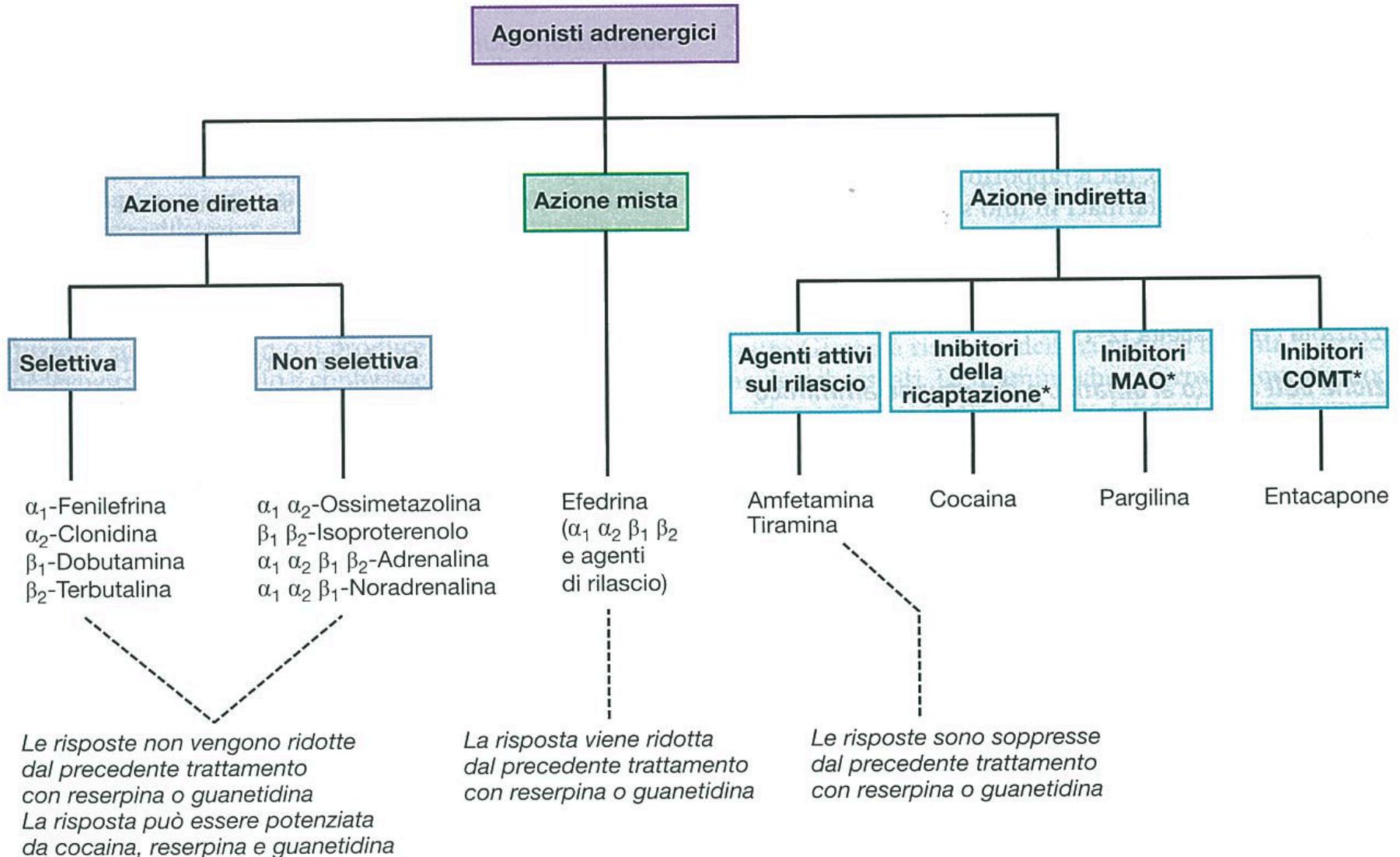
## • AGONISTI INDIRETTI

- Amfetamina
- Tiramina

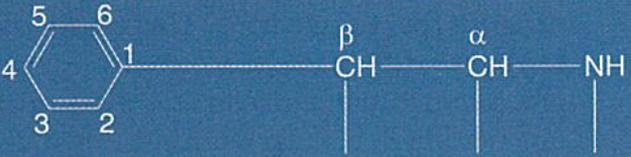
## • AGONISTI AD AZIONE MISTA

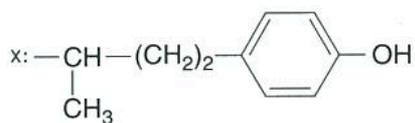
- Efedrina
- Metaraminolo

# Classificazione dei farmaci simpatico-mimetici



**TABELLA 12-1 ■ STRUTTURE CHIMICHE E PRINCIPALI USI CLINICI DI IMPORTANTI FARMACI SIMPATICO-MIMETICI**

					PRINCIPALI USI CLINICI								
					RECETTORE $\alpha$				RECETTORE $\beta$				
					A	N	P	V	B	C	U	SNC	
Feniletilamina		H	H	H									
Adrenalina	3-OH, 4-OH	OH	H	CH <sub>3</sub>	A		P	V	B	C			
Noradrenalina	3-OH, 4-OH	OH	H	H			P			C <sup>a</sup>			
Dopamina	3-OH, 4-OH	H	H	H			P						
Droxicidopa	3-OH, 4-OH	OH	COOH	H			P			C <sup>a</sup>			
Dobutamina	3-OH, 4-OH	H	H	X						C			
Isoproterenolo	3-OH, 4-OH	OH	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>					B	C			
Terbutalina	3-OH, 5-OH	OH	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>					B		U		
Metaraminolo	3-OH	OH	CH <sub>3</sub>	H			P						
Fenilefrina	3-OH	OH	H	CH <sub>3</sub>		N	P						
Metossamina	2-OCH <sub>3</sub> , 5-OCH <sub>3</sub>	OH	CH <sub>3</sub>	H			P						
Albuterolo	3-CH <sub>2</sub> OH, 4-OH	OH	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>					B		U		
Amfetamina		H	CH <sub>3</sub>	H									++
Metamfetamina		H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>									++
Efedrina		OH	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		N	P		B	C			



Attività  $\alpha$ :

A = Nelle reazioni allergiche (comprende un'azione B)

N = Come decongestionante nasale

P = Azione pressoria (può comprendere un'azione B)

V = Altre vasocostrizioni locali

Attività  $\beta$ :

B = Azione broncodilatatrice

C = Azione cardiaca

U = Azione uterina

<sup>a</sup> Azioni dirette ridotte dai riflessi barocettoriali compensatori.

# ADRENALINA

potente stimolatore dei  
recettori

$\alpha$  -  $\beta$

- *cuore*
- *muscolatura dei vasi*
- *muscoli lisci*
  
- *piloerezione*
- *sudorazione*
- *midriasi*

A basse dosi:



effetti  $\beta$  sul Sistema Vascolare

A alte dosi:



effetti sugli  $\alpha$

# Adrenalina

- **Effetti sulla pressione arteriosa**

- Rapido aumento dopo somministrazione endovenosa dovuto a:
  - Stimolazione diretta del miocardio (azione inotropica +)
  - Aumento della frequenza cardiaca (azione cronotropica +)
  - Vasocostrizione di molti distretti vascolari
- Nel muscolo scheletrico basse concentrazioni causano vasodilatazione ( $\beta_2$ ), alte concentrazioni provocano vasocostrizione ( $\alpha$ ); se entrambi i recettori sono attivati prevale la risposta dei recettori  $\alpha$

- **Effetti vascolari**

- Agisce principalmente sulle piccole arteriole e sugli sfinteri precapillari
- Sostanziale redistribuzione del flusso sanguigno
- Riduce notevolmente il flusso ematico cutaneo
- Aumenta il flusso ematico ai muscoli scheletrici
- A livello cerebrale il flusso dipende poco dall'effetto diretto delle catecolamine (meccanismi autoregolazione)
- Riduce il flusso sanguigno renale aumentando la resistenza vascolare renale
- Pressioni polmonare arteriosa e venosa aumentano, il flusso diminuisce
- Aumenta il flusso ematico coronarico

# Adrenalina

- **Effetti cardiaci**

- Agisce direttamente sui recettori  $\beta_1$  inducendo una potente stimolazione
- Aumenta la frequenza cardiaca (effetto cronotropo)
- Aumenta la gittata cardiaca
- Aumenta il lavoro del cuore e il suo consumo di ossigeno
- L'efficienza cardiaca (lavoro compiuto/consumo ossigeno) diminuisce
- Aumenta la forza di contrazione (effetto inotropo)
- Aumenta l'eccitabilità (effetto batmotropo)
- Aumenta la frequenza del battito spontaneo

- **Effetti sulla muscolatura liscia**

- Dipendono dal tipo di recettore adrenergico espresso
- Rilassa la muscolatura liscia GI (attivazione recettori  $\alpha$  e  $\beta$ ); gli effetti dipendono dal tono preesistente
- Inibisce il tono e le contrazioni uterine durante l'ultimo mese di gravidanza e nel parto
- Causa rilassamento del muscolo detrusore della vescica (attivazione recettori  $\beta$ ) e contrazione dei muscoli del trigono vescicale e i muscoli sfinteri ( $\alpha$ -agonista)
- Attiva la contrazione della muscolatura della prostata

# Sistema Cardiovascolare



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



$\alpha$

*dilatazione dei vasi che irrorano la muscolatura  
scheletrica*



$\beta_2$

Uno dei più importanti farmaci  
vasocostrittori

# Muscolatura liscia

*a livello  
gastrointestinale*



*rilassamento*

$(\alpha - \beta)$

*a livello della muscolatura  
liscia uterina*



*• in funzione della fase del ciclo  
sessuale*

*• stadio gestazionale*

*muscolo detrusore  
della vescica*



*rilassamento*

$(\beta)$

# Adrenalina

- **Effetti sull'apparato respiratorio**
  - Rilassa la muscolatura bronchiale
  - Inibisce il rilascio di mediatori dell'infiammazione dai mastociti (recettori  $\beta_2$ )
  - Diminuisce le secrezioni bronchiali (recettori  $\alpha$ )
- **Effetti sul SNC**
  - Non è potente stimolante del SNC
  - Causa irrequietezza, cefalea, tremore (possibili manifestazioni somatiche di ansia)
- **Effetti metabolici**
  - Aumenta le concentrazioni di glucosio e lattato nel sangue
  - Inibisce la secrezione di insulina (recettori  $\alpha_2$ ) → prevale
  - Promuove la secrezione di insulina (recettori  $\beta_2$ )
  - Aumenta la secrezione di glucagone (recettori  $\beta$ )
  - Riduce la captazione di glucosio dai tessuti periferici
  - Stimola la glicogenolisi (recettori  $\beta$ )
  - Attiva la lipolisi (recettori  $\beta$ ); azione calorigena

# Sistema Respiratorio

*Broncocostrizione*

forte  
broncodilatazione

$\beta_2$

allergica  
o indotta da  
istamina

*Dispnea*

attacco  
Asmatico acuto



effetto  
Iperglicemizzante

*glicogenolisi* ↑

$\beta_2$

*liberazione di  
Glucagone* ↑

$\beta_2$

*liberazione di  
Insulina* ↓

$\alpha$

# lipolisi

azione  $\beta_1$

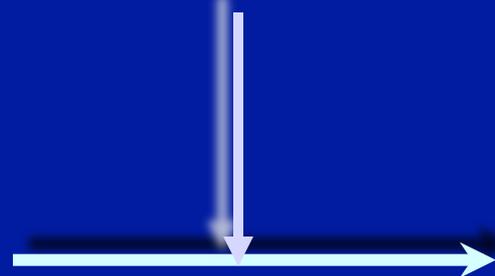


Adenil ciclasi

↑ AMP ciclico



trialglicerolo



lipasi  
ormonedipendente

glicerolo

+

acidi grassi

# Adrenalina

- **Altri effetti**

- Facilita la trasmissione neuromuscolare (recettori  $\alpha$ , probabilmente)
- Aumenta il tremore fisiologico (recettori  $\beta$ )
- Produce una caduta dei livelli plasmatici di  $K^+$  (recettori  $\beta_2$ )
- Accelera la coagulazione e promuove la fibrinolisi

- **Assorbimento**

- Scarso per os
- Lento da s.c.
- Più rapido se i.m.
- Endovenoso in situazioni di emergenza

- **Metabolismo**

- Rapidamente inattivata nel fegato da MAO e COMT

- **Escrezione**

- Urine: metanefrina, a. vanilmandelico

# Adrenalina

## - usi terapeutici -

- Principalmente per la rapida risoluzione delle emergenze delle reazioni di ipersensibilità a farmaci, allergeni, anafilassi
- Per prolungare l'azione degli anestetici locali
- Per ripristinare il ritmo cardiaco in pazienti con arresto cardiaco
- Come emostatico per applicazioni locali

# 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*

# Noradrenalina

- Potente  $\alpha$ -agonista, debole azione sui recettori  $\beta_2$
- Aumenta pressione sistolica e diastolica
- Gittata cardiaca invariata o diminuisce
- Aumenta resistenza periferica totale
- Flusso ematico renale diminuisce
- Flusso coronario aumenta
- Effetti metabolici simili a quelli di adrenalina
  
- ADME simile a adrenalina
- Tossicità e effetti avversi simili a adrenalina, ma marcato  $\uparrow$  pressione arteriosa  $\rightarrow$  sovradosaggio può causare grave ipertensione
  
- Usata come vasocostrittore o per sostenere la pressione arteriosa in alcune condizioni che richiedono la terapia intensiva

# NORADRENALINA

potente agonista  
dei recettori

presenta una  
debole azione sui

$\alpha$

$\beta_2$

## Effetti Cardiovascolari

*Vasocostrizione*

*resistenze  
periferiche*



$\alpha_1$

*pressione*

*sistolica  
diastolica*



*Riflesso dei Barocettori*

*riflesso della  
stimolazione  
vagale*



**Usi terapeutici**

*Trattamento acuto dello shock*

**TABELLA 12-2 ■ CONFRONTO TRA GLI EFFETTI DELL'INFUSIONE ENDOVENOSA DI ADRENALINA E DI NORADRENALINA NELL'UOMO<sup>a</sup>**

EFFETTO	ADRENALINA	NORADRENALINA
<b>Cuore</b>		
Frequenza cardiaca	+	- <sup>b</sup>
Volume sistolico	++	++
Gittata cardiaca	+++	0, -
Aritmie	++++	++++
Flusso sanguigno coronarico	++	++
<b>Pressione sanguigna</b>		
Arteriosa sistolica	+++	+++
Arteriosa media	+	++
Arteriosa diastolica	+, 0, -	++
Polmonare media	++	++
<b>Circolazione periferica</b>		
Resistenza periferica totale	-	++
Flusso sanguigno cerebrale	+	0, -
Flusso sanguigno muscolare	+++	0, -
Flusso sanguigno cutaneo	-	-
Flusso sanguigno renale	-	-
Flusso sanguigno splanchnico	+++	0, +
<b>Effetti metabolici</b>		
Consumo di ossigeno	++	0, +
Glicemia	+++	0, +
Lattacidemia	+++	0, +
Risposta eosinopenica	+	0
<b>Sistema nervoso centrale</b>		
Respirazione	+	+
Sensazioni soggettive	+	+

+, aumento; 0, nessuna variazione; -, diminuzione. <sup>a</sup> 0.1-0.4 µg/kg/min. <sup>b</sup> Dopo atropina.

Fonte: dati da Goldenberg M et al. Arch Intern Med. 1950; 86:823.