

Neurotrasmissione a livello dei gangli autonomi

La trasmissione gangliare implica diversi recettori:

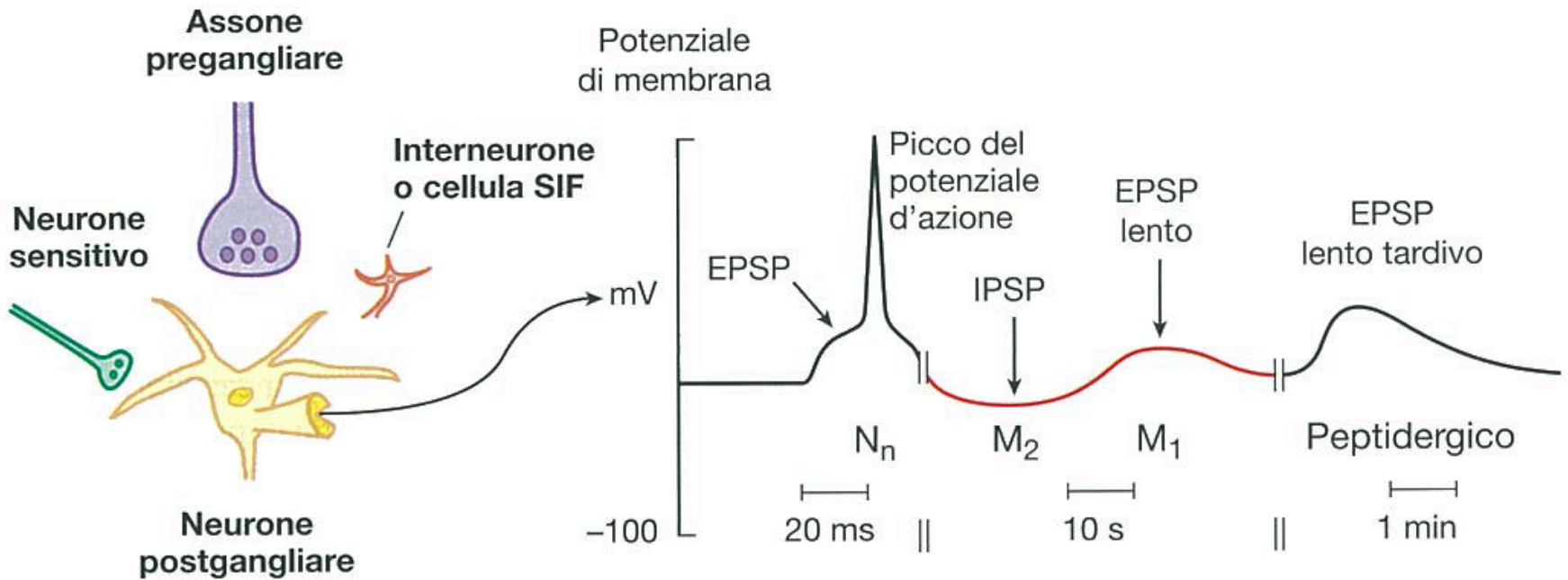
1) **RECETTORI NICOTINICI**: Mediano una rapida depolarizzazione postsinaptica, dovuta a corrente di Na^+ . Si genera un pronto potenziale eccitatorio postsinaptico (EPSP) che può dar luogo ad un potenziale di azione.

2) **RECETTORI MUSCARINICI**: Recettori postsinaptici M_1 mediano diminuzione della conduttanza per il 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 α -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

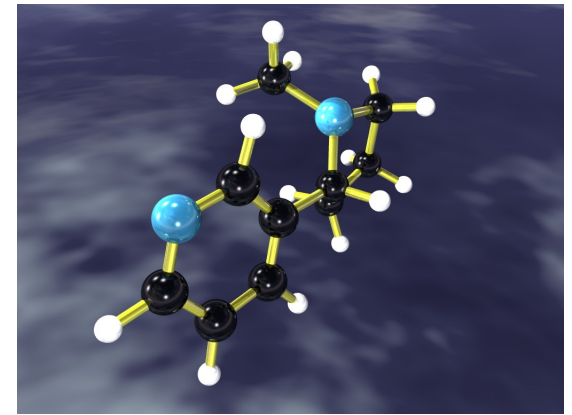
Potenziali post-sinaptici di un nervo autonomico post-gangliare dopo stimolazione della fibra nervosa pre-gangliare



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

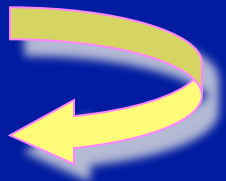
stimolazione respiratoria



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 -

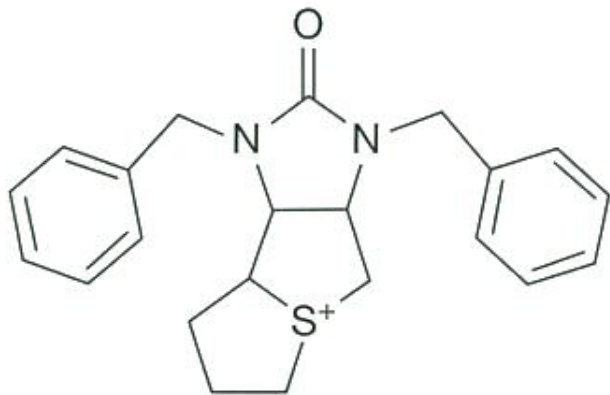
- Nell'adulto la dose letale acuta è ≈ 60 mg
- I sintomi di un grave avvelenamento acuto da nicotina insorgono rapidamente:
 - Nausea, vomito, ipersalivazione, dolori addominali, cefalea, sonnolenza, disturbi della vista e dell'udito, confusione mentale, marcata debolezza generalizzata
 - Sensazione 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

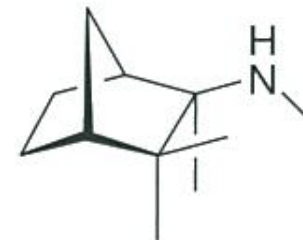
- Bloccano il SNA a livello dei recettori nicotinici
- Non sono in grado di agire in maniera selettiva
- **Nicotina** e farmaci correlati
 - Inizialmente stimolano i gangli mediante un'azione Ach-simile, poi li bloccano causando una depolarizzazione persistente
 - Non usati in terapia
- **Trimetofano 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, solo 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

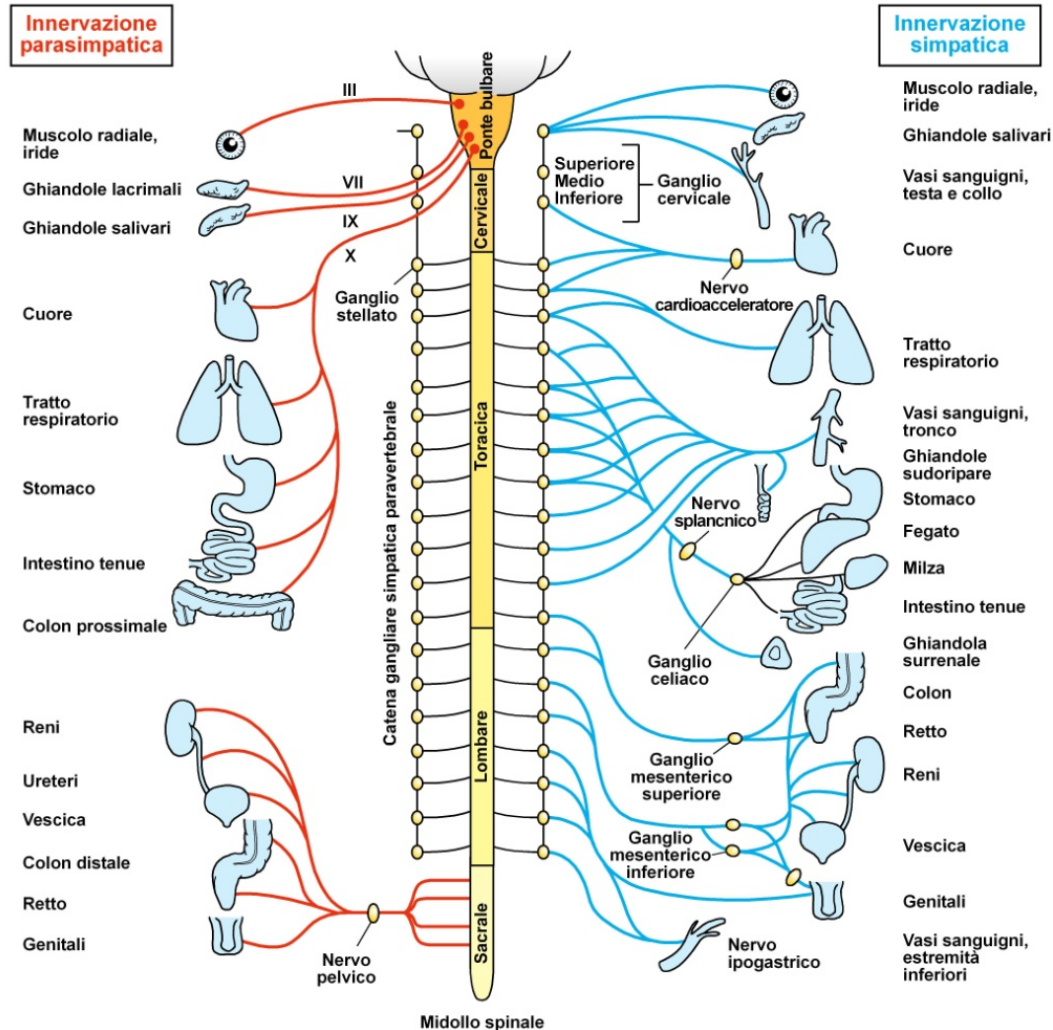
Originariamente erano usati per la terapia e il controllo dell'ipertensione

POCO SELETTIVI



Oggi solo nel trattamento d'urgenza delle crisi ipertensive

Agonisti e antagonisti adrenergici



SISTEMA NERVOSO SIMPATICO

noradrenalina

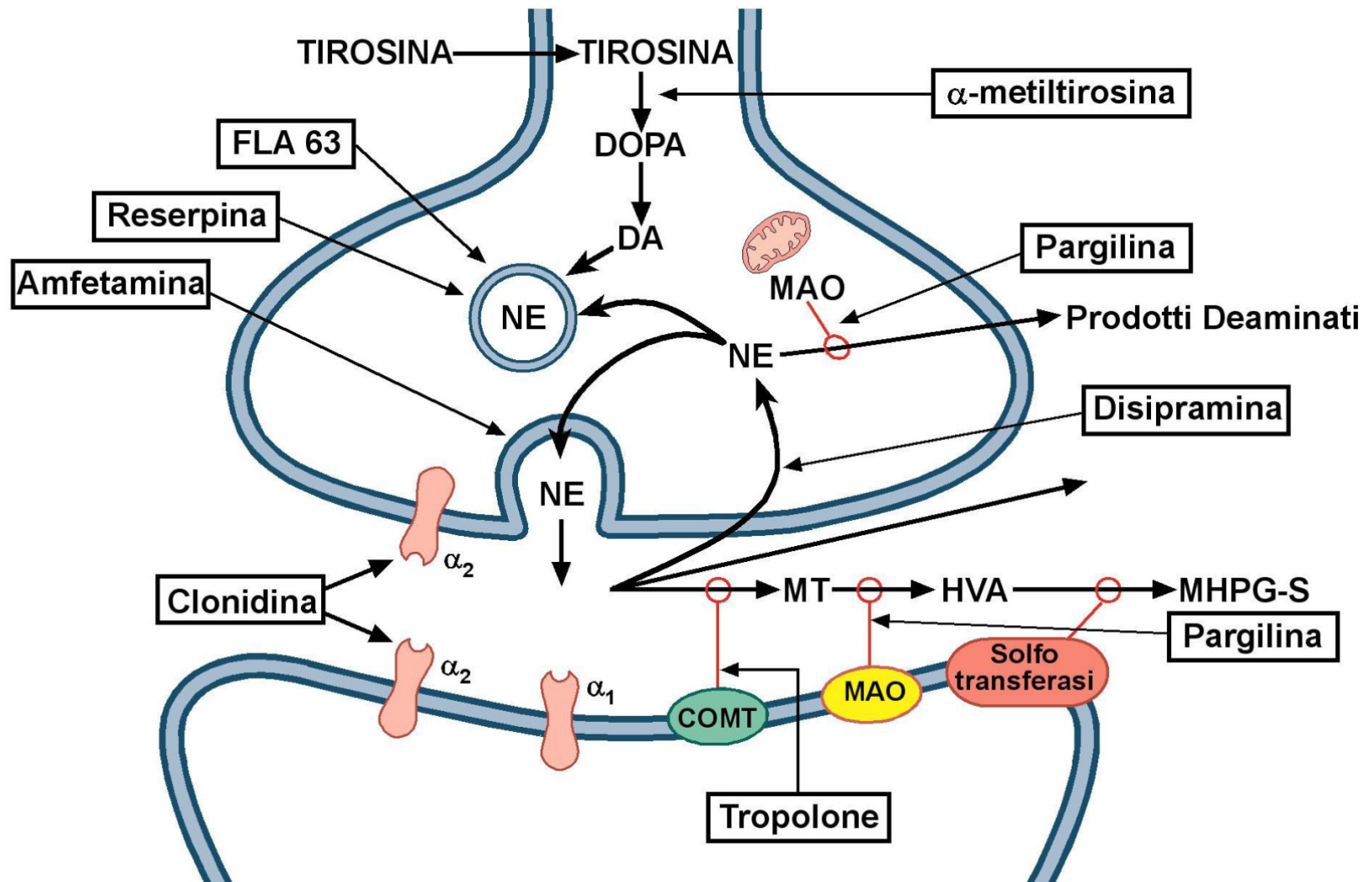
principale neurotrasmettitore del Sistema Nervoso Simpatico

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

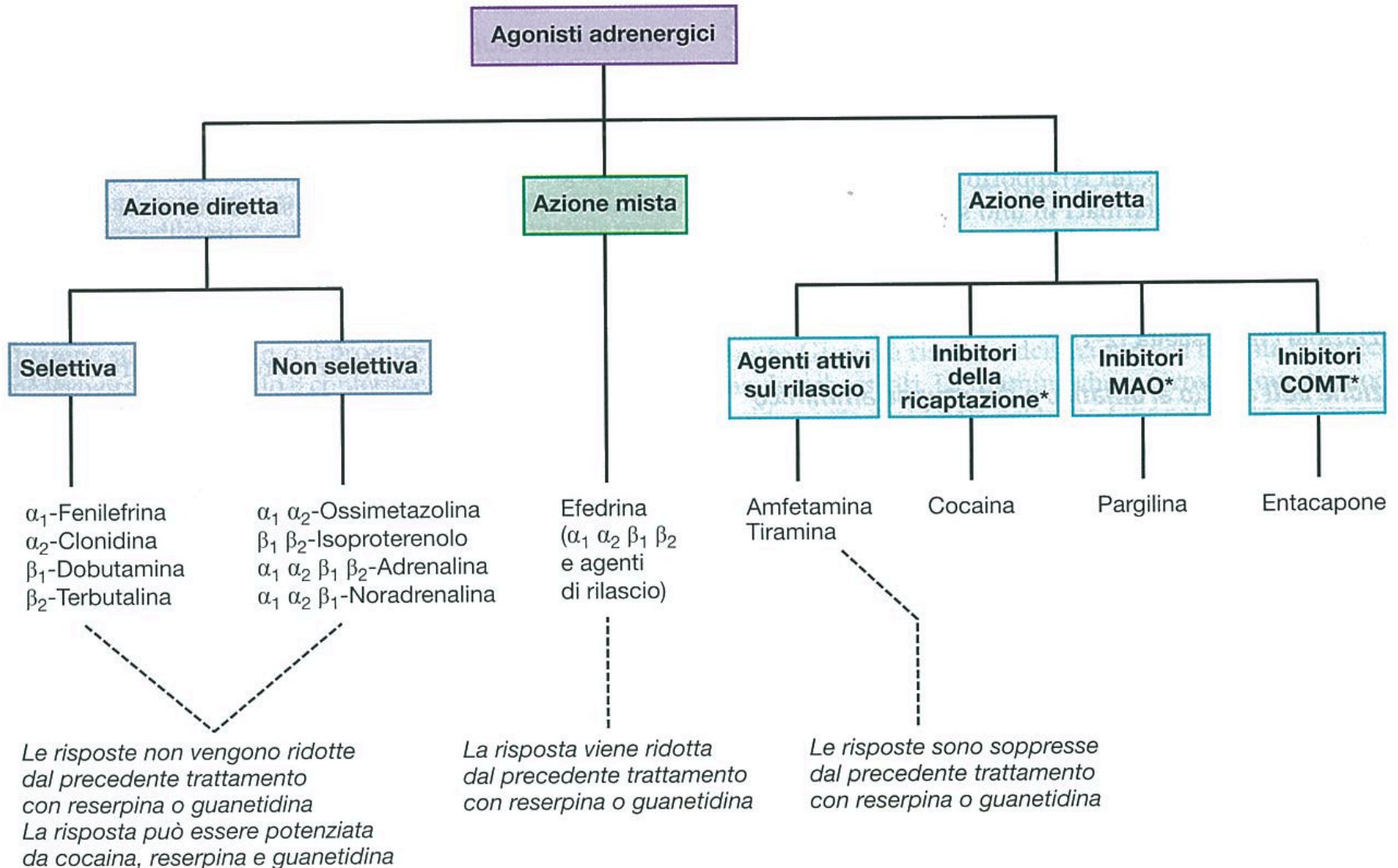
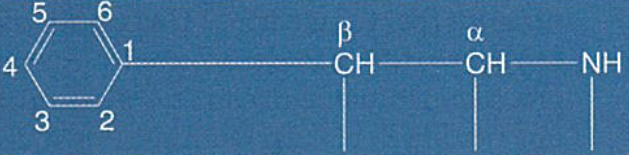
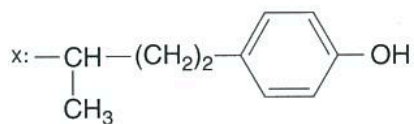


TABELLA 12-1 ■ STRUTTURE CHIMICHE E PRINCIPALI USI CLINICI DI IMPORTANTI FARMACI SIMPATICO-MIMETICI

					PRINCIPALI USI CLINICI								
					RECETTORE α				RECETTORE β				
					A	N	P	V	B	C	U	SNC	
Feniletilamina		H	H	H									
Adrenalina	3-OH, 4-OH	OH	H	CH ₃	A		P	V	B	C			
Noradrenalina	3-OH, 4-OH	OH	H	H			P			C ^a			
Dopamina	3-OH, 4-OH	H	H	H			P						
Droxidopa	3-OH, 4-OH	OH	COOH	H			P			C ^a			
Dobutamina	3-OH, 4-OH	H	H	X						C			
Isoproterenolo	3-OH, 4-OH	OH	H	CH(CH ₃) ₂					B	C			
Terbutalina	3-OH, 5-OH	OH	H	C(CH ₃) ₃					B		U		
Metaraminolo	3-OH	OH	CH ₃	H			P						
Fenilefrina	3-OH	OH	H	CH ₃		N	P						
Metossamina	2-OCH ₃ , 5-OCH ₃	OH	CH ₃	H			P						
Albuterolo	3-CH ₂ OH, 4-OH	OH	H	C(CH ₃) ₃					B		U		
Amfetamina		H	CH ₃	H									++
Metamfetamina		H	CH ₃	CH ₃									++
Efedrina		OH	CH ₃	CH ₃		N	P		B	C			



Attività α :

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 β :

B = Azione broncodilatatrice

C = Azione cardiaca

U = Azione uterina

^a Azioni dirette ridotte dai riflessi barocettoriali compensatori.

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

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 (β_2), alte concentrazioni provocano vasocostrizione (α); se entrambi i recettori sono attivati prevale la risposta dei recettori α

- **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 β_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 α e β); 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 β) e contrazione dei muscoli del trigono vescicale e i muscoli sfinteri (α -agonista)
- Attiva la contrazione della muscolatura della prostata

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

$(\alpha - \beta)$

*a livello della muscolatura
liscia uterina*



*• in funzione della fase del ciclo
sessuale*

• stadio gestazionale

*muscolo detrusore
della vescica*



rilassamento

(β)

Adrenalina

- **Effetti sull'apparato respiratorio**
 - Rilassa la muscolatura bronchiale
 - Inibisce il rilascio di mediatori dell'infiammazione dai mastociti (recettori β_2)
 - Diminuisce le secrezioni bronchiali (recettori α)
- **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 α_2) → prevale
 - Promuove la secrezione di insulina (recettori β_2)
 - Aumenta la secrezione di glucagone (recettori β)
 - Riduce la captazione di glucosio dai tessuti periferici
 - Stimola la glicogenolisi (recettori β)
 - Attiva la lipolisi (recettori β); azione calorigena

Sistema Respiratorio

Broncocostrizione

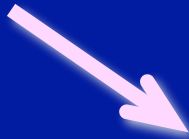
forte
broncodilatazione

β_2

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

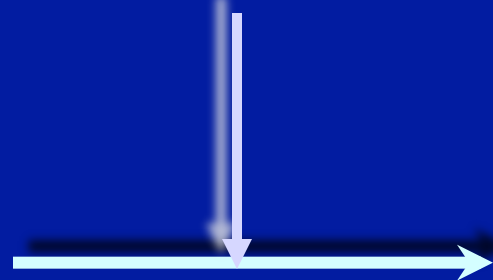


Adenil ciclasi

↑ AMP ciclico



trialglicerolo



lipasi
ormonedipendente

glicerolo

+

acidi grassi

Adrenalina

- **Altri effetti**

- Facilita la trasmissione neuromuscolare (recettori α , probabilmente)
- Aumenta il tremore fisiologico (recettori β)
- Produce una caduta dei livelli plasmatici di K^+ (recettori β_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 α -agonista, debole azione sui recettori β_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

α

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

TABELLA 12-2 ■ CONFRONTO TRA GLI EFFETTI DELL'INFUSIONE ENDOVENOSA DI ADRENALINA E DI NORADRENALINA NELL'UOMO^a

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

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

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