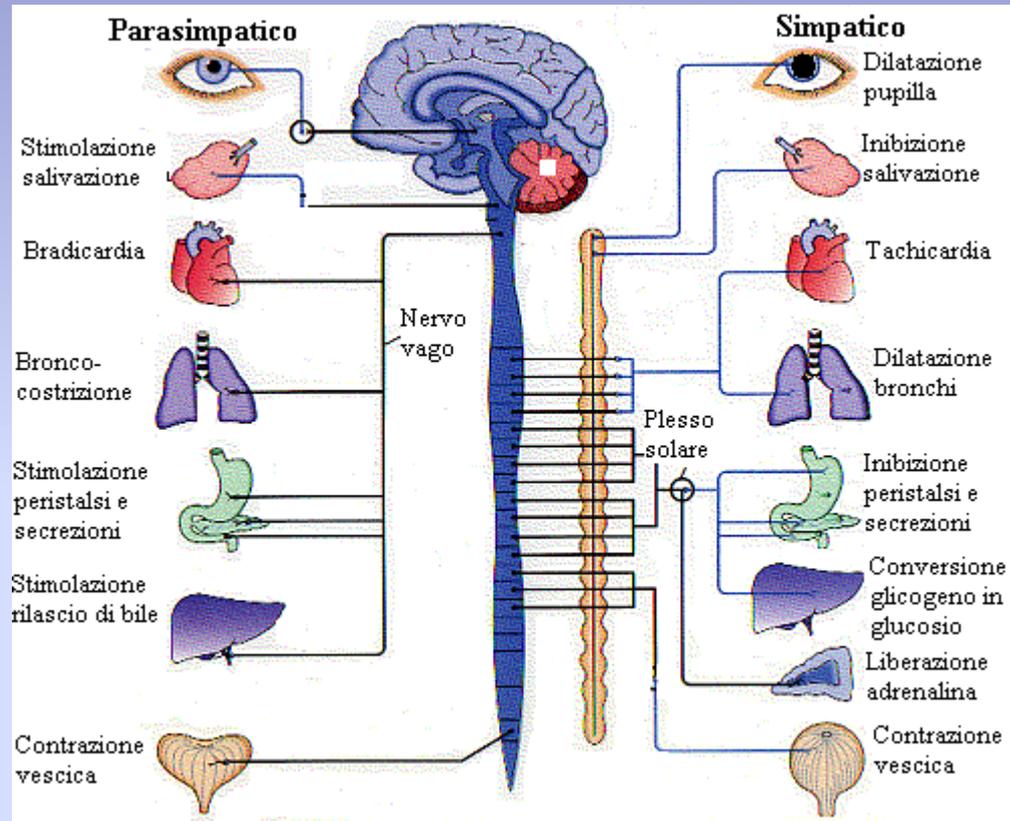


FARMACOLOGIA DEL SISTEMA NERVOSO AUTONOMO SIMPATICO



Il sistema ortosimpatico media le risposte della reazione di “lotta e fuga”

Le basi anatomiche del sistema nervoso autonomo



Reazioni connesse
alla digestione

Reazioni di lotta e fuga

La reazione di lotta e fuga

Quello che succede ad un animale che deve combattere per la sopravvivenza

1- aumento dell'ossigenazione dei muscoli

aumento gettata cardiaca (frequenza e forza di contrazione, p.a.)

aumento pervietà bronchi (broncodilatazione, inibizione secrezioni)

vasodilatazione nel territorio muscolare

2- aumento della forza di contrazione

3- aumento dell'apporto di substrati energetici (glicogenolisi, lipolisi)

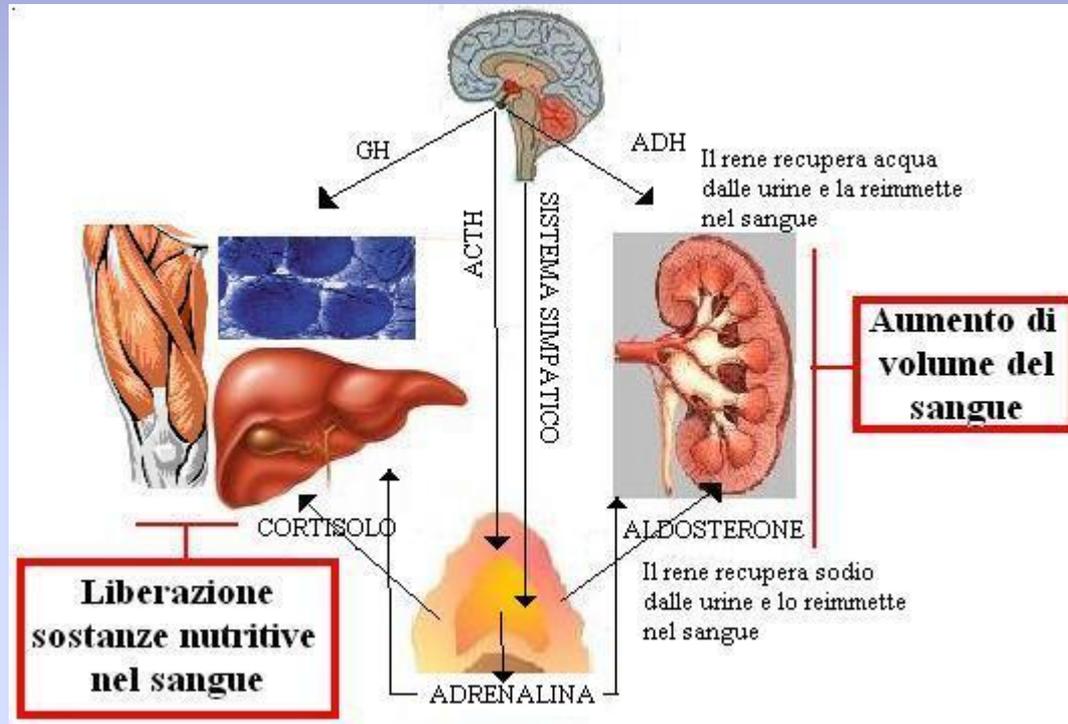
4- riduzione perdite di sangue da ferite: vasocostrizione cutanea

5- aumento aggressività e reattività

6- midirasi (combattimenti notturni e visione da lontano)

7- piloerezione

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



REGOLA GENERALE 1

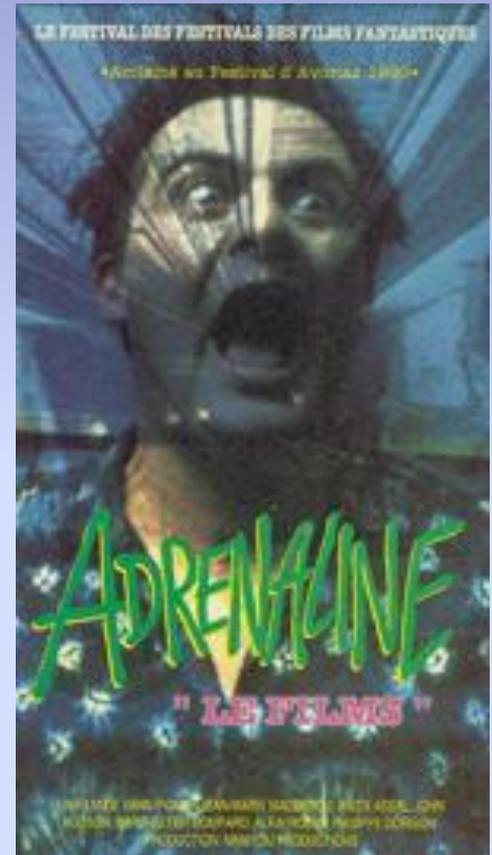
Il sistema nervoso (orto)-simpatico è costituito da neuroni che liberano catecolamine

Le principali catecolamine a funzione di neurotrasmettitore sono:

Adrenalina (epinephrine)

Nor-Adrenalina (nor-epinephrine)

Dopamina



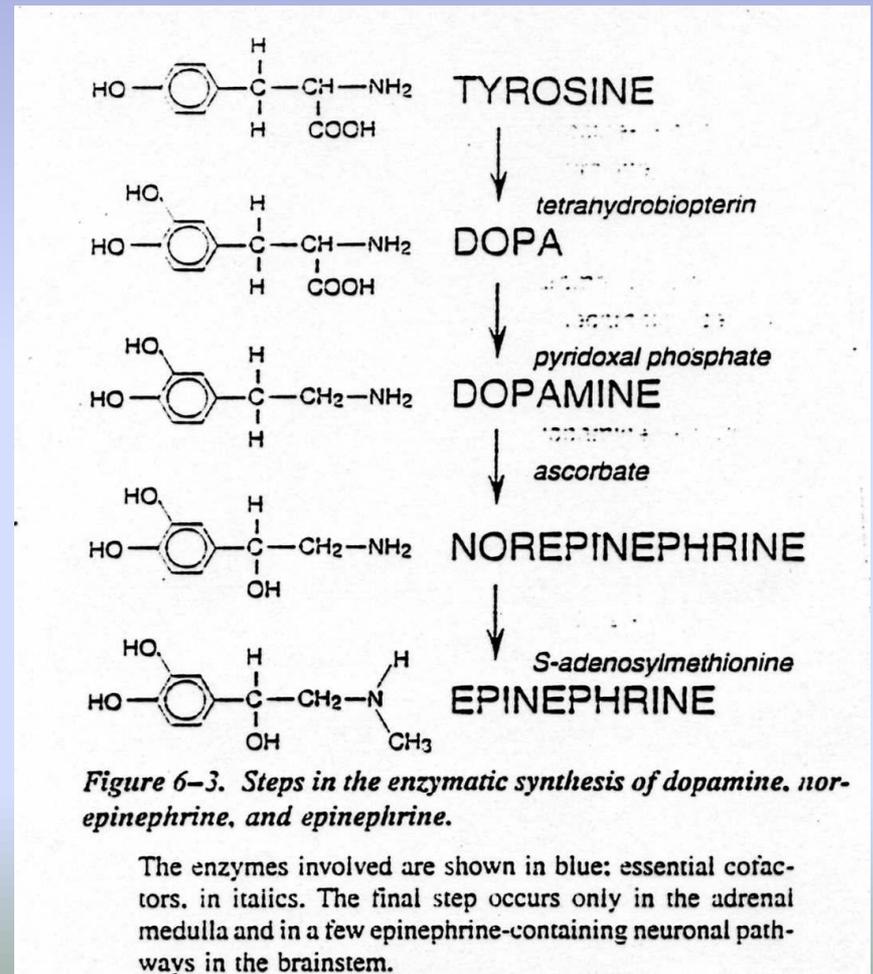
Sintesi delle catecolamine

La sintesi delle CT avviene a livello dei terminali sinaptici

Le catecolamine

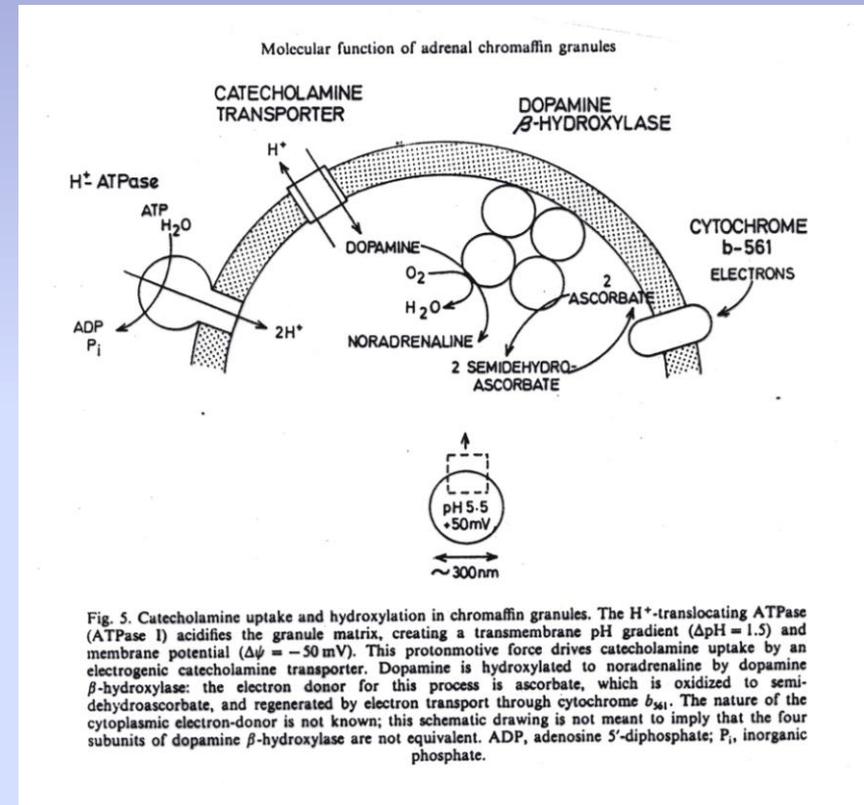
- Adrenalina
- Noradrenalina
- DOPamina

Il sistema catecolaminergico

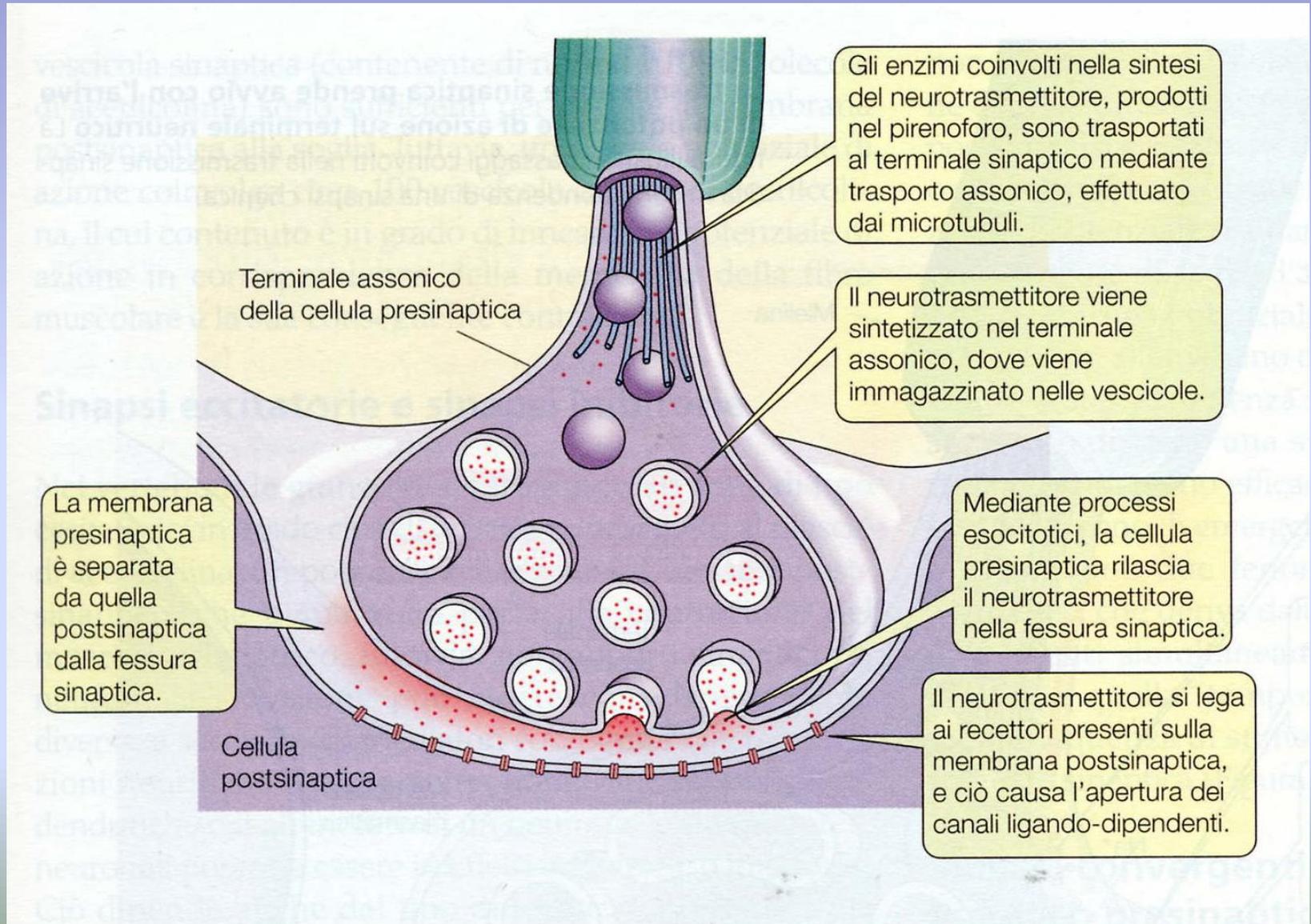


Accumulo vescicolare dei neurotrasmettitori

- I NT sono “impacchettati” in quantità finita all’interno delle vescicole sinaptiche: “quanta” neurotrasmettitoriali
- L’accumulo avviene con un trasportatore che sfrutta il gradiente protonico istituito da una pompa specifica
- Le anfetamine interferiscono con l’accumulo vescicolare delle catecolamine; ecstasy con quello della serotonina



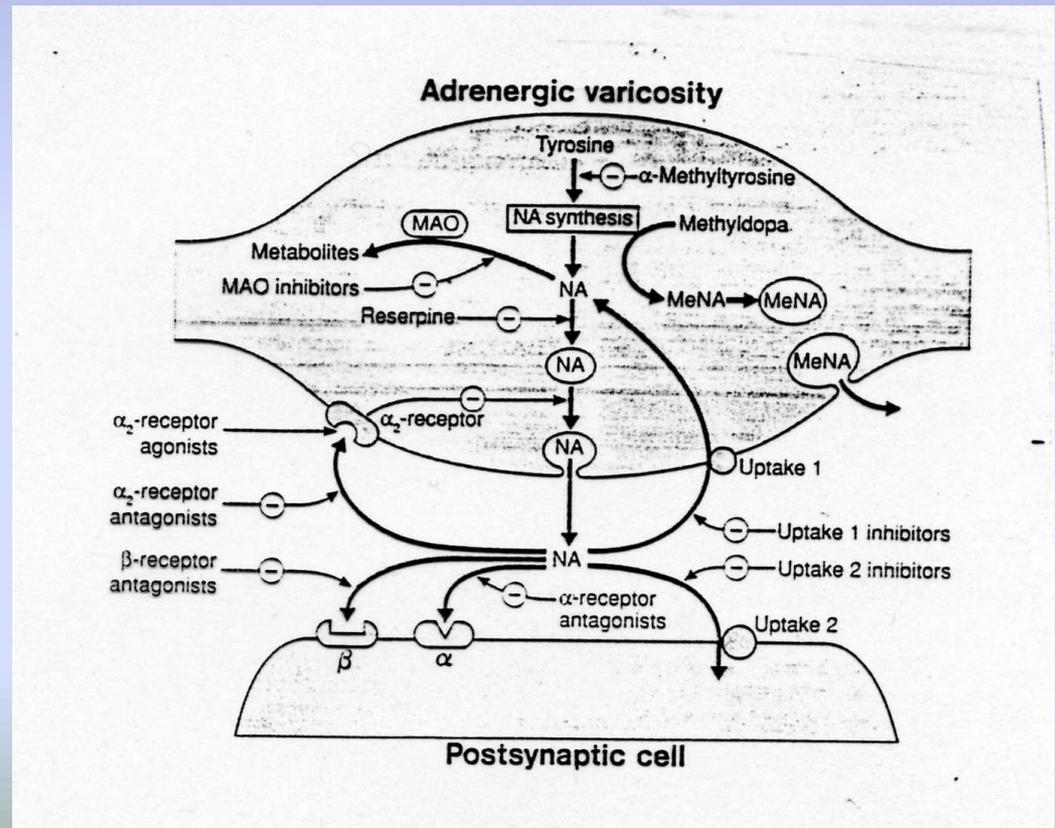
Il rilascio di neurotrasmettitori avviene per fusione delle vescicole pre-sinaptiche con la membrana del neurone



Modulazione del rilascio di neurotrasmettitori

Meccanismi di modulazione del rilascio:

- frequenza di stimolo (firing adaptation)
- Auto- o etero-recettori presinaptici



Lo spegnimento del segnale catecolaminergico avviene per reuptake (80%) e per degradazione del NT

Catecolamine

➤ 80-95% di quanto rilasciato dal terminale è recuperato dal terminale stesso

➤ I neurotrasportatori delle catecolamine e della serotonina sono target di farmaci anti-depressivi e di psicostimolanti (cocaina)

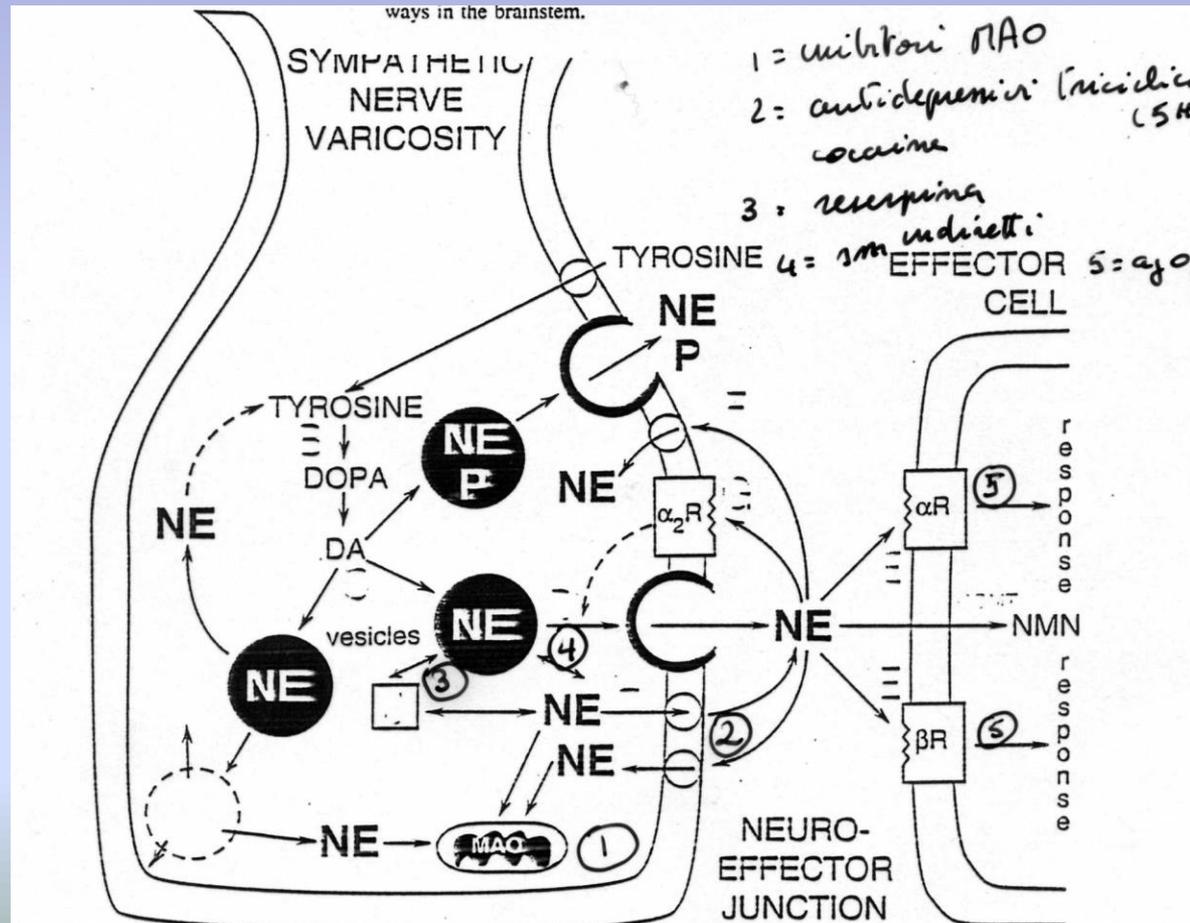
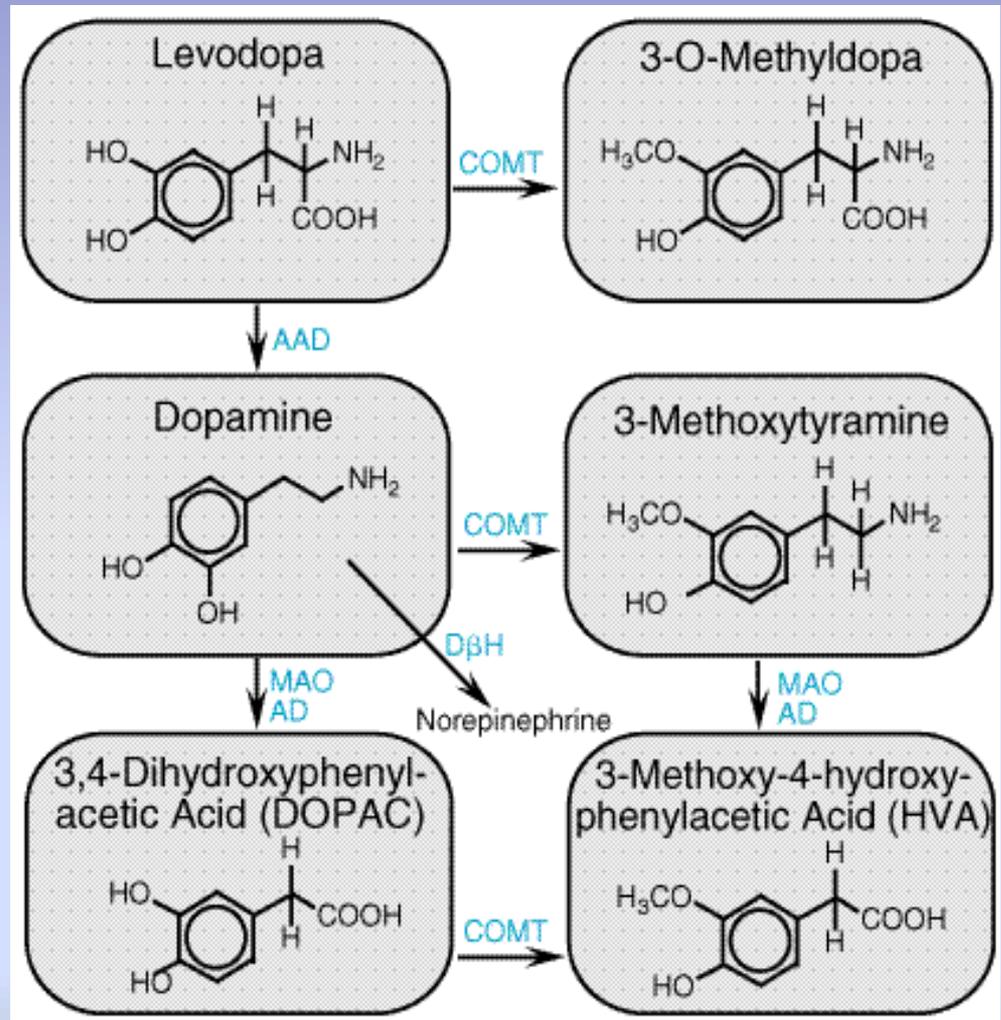


Figure 6-4. Proposed sites of action of drugs on the synthesis, action, and fate of norepinephrine at sympathetic neuroeffector junctions.

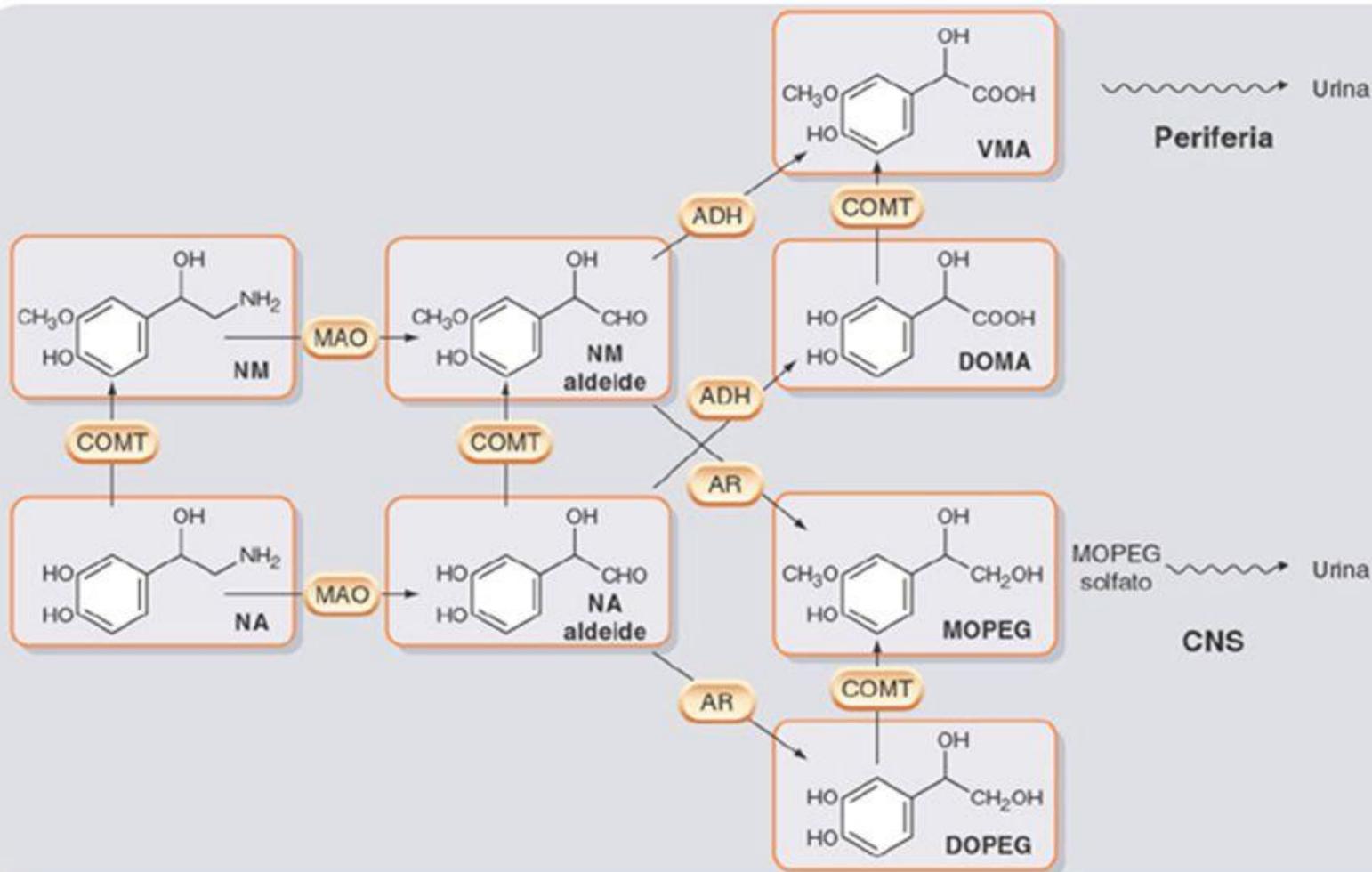
Metabolismo delle catecolamine

Metaboliti: acido 3,4-diidrossifenilacetico (DOPAC) e acido 3-metossi-4-idrossifenilacetico (HVA)

MAO e COMT sia pre che post



CATABOLISMO DELLE CATECOLAMINE



Inibitori delle COMT

- Aggiunta di carbidopa aumenta disponibilità periferica di dopa che è metilata da COMT
- Inibitori COMT aumentano emivita levodopa e frazione che raggiunge in SNC
- Inibitori disponibili: Tolcapone e entacapone
- Riducono i sintomi del wering off, si somministrano con levodopa + carbidopa
- Azione per lo più su COMPT periferiche
- Effetti collaterali: nausea, ipotensione ortostatica, allucinazioni, confusione (da levodopa)
- Epatotossicità con Tolcapone (2% pz aumentano transaminasi)

Inibitori MAO

MAO-A e MAO-B: entrambe in periferia

MAO-B predomina in striato

Inibitori non selettivi: fenelzina, tranilcipromina, isocarbozzazide

- Possono causare crisi ipertensive gravi in presenza di analoghi catecolamine (es tiramina da formaggi stagionati)

Inibitori selettivi MAO-B: selegillina

- Non ha effetti periferici
- Usato da anni in trattamento sintomatico PD ma con scarsi effetti
- Razionale odierno basato sul fatto che inibizione metabolismo dopamina rallenta produzione radicali liberi: ipotesi di migliore sopravvivenza a lungo termine non confermata da studi clinici
- Ben tollerata in pz con PD lieve o iniziale
- In pz gravi o tadivi può accentuare discinesie e confusione da Levodopa
- Tra i metaboliti vi sono amfetamina e matamfetamina: ansietà, insonnia
- Problemi con co-somministrazione di meperidina: stupore, rigidità, agitazione, ipertermia

I recettori per l'adrenalina sono GPCR che producono II messaggeri

Recettore per	Proteina G	Effettore	Recettore per	Proteina G	Effettore
Neurotrasmettitori:					
Catecolamine Adrenergico β_1	G_s	↑ Adenilato ciclasi ↑ Canali al Ca^{2+}	Ormone di rilascio del TSH (TRH)	G_q	↑ Fosfolipasi C
Adrenergico β_2, β_3	G_s	↑ Adenilato ciclasi	Fattore di rilascio dell'ACTH (CRF)	G_s	↑ Adenilato ciclasi
Adrenergico α_1	G_q	↑ Fosfolipasi C	Somatostatina	G_i/G_o	↓ Adenilato ciclasi ↑ Canali al K^+ ↓ Canali al Ca^{2+}
Adrenergico α_2	G_i/G_o	↓ Adenilato ciclasi ↑ Canali al K^+ ↓ Canali al Ca^{2+}	Vasopressina		
Dopamina			V_1	G_q	↑ Fosfolipasi C
D_1	G_s	↑ Adenilato ciclasi	V_2	G_s	↑ Adenilato ciclasi
D_2	G_i/G_o	↓ Adenilato ciclasi ↑ Canali al K^+ ↓ Canali al Ca^{2+}	Glucagone	G_s	↑ Adenilato ciclasi
Serotonina			Ormone paratiroideo (PTH)	G_s	↑ Adenilato ciclasi
$5-HT_1$	G_i	↓ Adenilato ciclasi		$G_q?$	↑ Fosfolipasi C
$5-HT_2$	G_q	↑ Fosfolipasi C	Calcitonina	G_s	↑ Adenilato ciclasi
$5-HT_4$	G_s	↑ Adenilato ciclasi		$G_q?$	↑ Fosfolipasi C
Acetilcolina			Altri fattori di regolazione:		
Muscarinico M_1, M_3, M_5	G_q	↑ Fosfolipasi C	Trombina	G_i	↓ Adenilato ciclasi
Muscarinico M_2, M_4	G_i	↓ Adenilato ciclasi ↑ Canali al K^+		G_q	↑ Fosfolipasi C
Ormoni peptidici:			Bradichinina		
Ormone adrenocorticotropo (ACTH)	G_s	↑ Adenilato ciclasi	B_2	G_q	↑ Fosfolipasi C
Ormone luteinizzante (LH)	G_s	↑ Adenilato ciclasi	Eicosanoidi:		
	$G_q?$	↑ Fosfolipasi C	Prostaglandina PGE_2		
Ormone follicolo-stimolante (FSH)	G_s	↑ Adenilato ciclasi	EP_1	G_q	↑ Fosfolipasi C
Ormone tireotropo (TSH)	G_s	↑ Adenilato ciclasi	EP_2	G_s	↑ Adenilato ciclasi
	G_q	↑ Fosfolipasi C	EP_3	G_i	↓ Adenilato ciclasi
Ormone di rilascio del GH (GHRH)	G_s	↑ Adenilato ciclasi	Prostaglandina PGF_{2a}	G_q	↑ Fosfolipasi C
Ormone di rilascio delle gonadotropine (GnRH)	G_q	↑ Fosfolipasi C	Prostaciclina PGL_2	G_s	↑ Adenilato ciclasi
			Leucotrieni LTC_4, LTD_4	G_q	↑ Fosfolipasi C
			Trombossano TXA_2	G_q	↑ Fosfolipasi C
			Fotoni		
			Rodopsina	G_t	↑ cGMP fosfodiesterasi

REGOLA GENERALE 2

Le risposte indotte dai neuroni dell'orto-simpatico sono dovute all'attivazione di recettori per le catecolamine presenti sulle cellule effettrici

Vi sono diversi recettori per le catecolamine

Table 5-1. RESPONSES OF EFFECTOR ORGANS TO AUTONOMIC NERVE IMPULSES

EFFECTOR ORGANS	ADRENERGIC IMPULSES ¹		CHOLINERGIC IMPULSES ¹
	Receptor Type ²	Responses ³	Responses ³
<i>Eye</i>			
Radial muscle, iris	α_1	Contraction (mydriasis) ++	—
Sphincter muscle, iris	β_2	Relaxation for far vision +	Contraction (miosis) +++
Ciliary muscle			Contraction for near vision +++
<i>Heart</i> ⁴			
SA node	β_1	Increase in heart rate ++	Decrease in heart rate; vagal arrest +++
Atria	β_1	Increase in contractility and conduction velocity ++	Decrease in contractility, and shortened AP duration ++
AV node	β_1	Increase in automaticity and conduction velocity ++	Decrease in conduction velocity; AV block +++
His-Purkinje system	β_1	Increase in automaticity and conduction velocity +++	Little effect
Ventricles	β_1	Increase in contractility, conduction velocity, automaticity, and rate of idioventricular pacemakers +++	Slight decrease in contractility claimed by some
<i>Arterioles</i>			
Coronary	$\alpha_1, \alpha_2; \beta_2$	Constriction +; dilatation ⁵ ++	Constriction +
Skin and mucosa	α_1, α_2	Constriction +++	Dilatation ⁶
Skeletal muscle	$\alpha; \beta_2$	Constriction ++; dilatation ^{5,7} ++	Dilatation ⁸ +
Cerebral	α_1	Constriction (slight)	Dilatation ⁶
Pulmonary	$\alpha_1; \beta_2$	Constriction +; dilatation ⁵	Dilatation ⁶
Abdominal viscera	$\alpha_1; \beta_2$	Constriction +++; dilatation ⁷ +	—
Salivary glands	α_1, α_2	Constriction +++	Dilatation ++
Renal	$\alpha_1, \alpha_2; \beta_1, \beta_2$	Constriction +++; dilatation ⁷ +	—
<i>Veins (Systemic)</i>	$\alpha_1; \beta_2$	Constriction ++; dilatation +	—
<i>Lung</i>			
Tracheal and bronchial muscle	β_2	Relaxation +	Contraction ++
Bronchial glands	$\alpha_1; \beta_2$	Decreased secretion; increased secretion	Stimulation +++
<i>Stomach</i>			

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 9-3. Distribuzione dei sottotipi di recettori adrenergici

Tipo	Tessuto	Azioni
α_1	Maggioranza dei muscoli lisci vasali (innervati)	Contrazione
	Muscolo dilatatore pupillare	Contrazione (dilatazione della pupilla)
	Muscolo liscio pilomotore	Erezione dei peli
	Prostata	Contrazione
	Cuore	Aumenta la forza di contrazione
α_2	Recettori adrenergici postsinaptici nel SNC	Probabilmente molteplici
	Piastrine	Aggregazione
	Terminazioni nervose adrenergiche (autorecettori N.d.T.) e colinergiche	Inibizione del rilascio del neurotrasmettitore
	Alcuni muscoli lisci vasali	Contrazione
	Cellule adipose	Inibizione della lipolisi
β_1	Cuore, cellule iuxtaglomerulari	Aumenta la forza e la frequenza di contrazione; aumenta il rilascio di renina
β_2	Muscoli lisci dell'apparato respiratorio, dell'utero e dei vasi	Promuove il rilasciamento della muscolatura liscia
	Muscoli scheletrici	Aumenta forza di contrazione
	Fegato (uomo)	Attiva la glicogenolisi
β_3	Cellule adipose	Attiva la lipolisi
D ₁	Muscolatura liscia	Dilata i vasi renali
D ₂	Terminazioni nervose	Modula il rilascio di neurotrasmettitori

Farmaci attivi sui recettori adrenergici

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

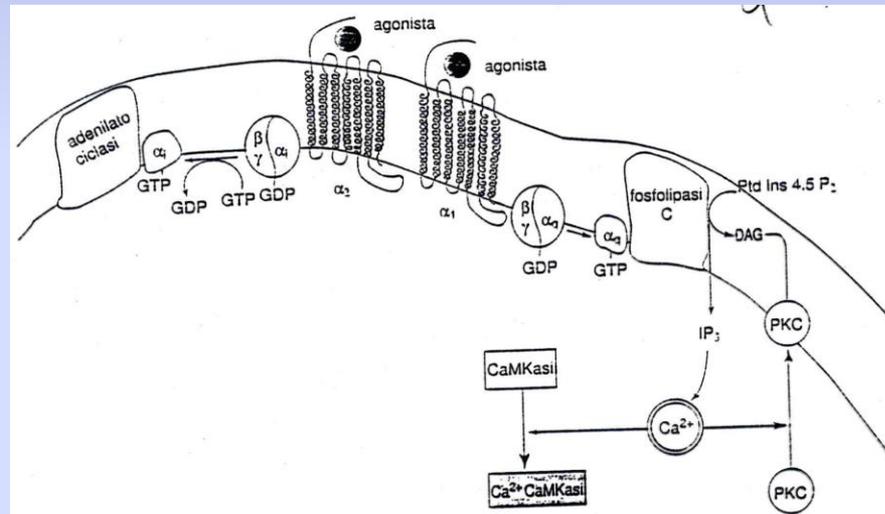
La funzione sotto controllo adrenergico che è utile potenziare è quella broncodilatatoria: importanza dei farmaci beta-agonisti

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

I recettori adrenergici alfa

Recettori alfa1: attivano PLC e quindi fanno aumentare la concentrazione intracellulare di Ca (contrazione)

Recettori alfa2: inibiscono produzione cAMP



I recettori adrenergici beta

Recettori beta 1, beta 2 e beta 3

Tutti stimolano la produzione di cAMP

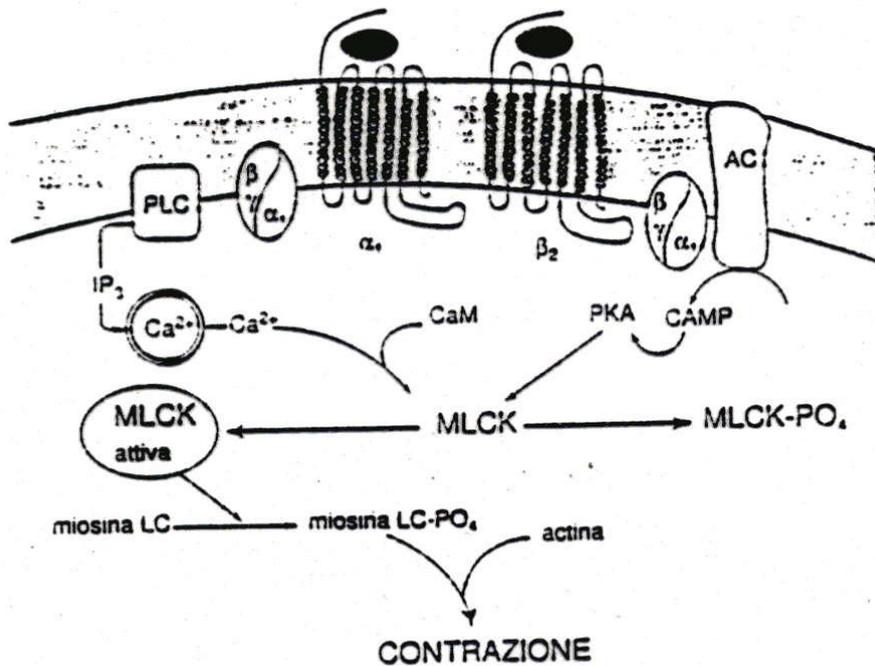
Distribuzione

I recettori beta del cuore sono prevalentemente beta 1 (65% in uomo)

I recettori beta dei bronchi sono beta2

I recettori beta degli adipociti sono beta3

La comunicazione intercellulare



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

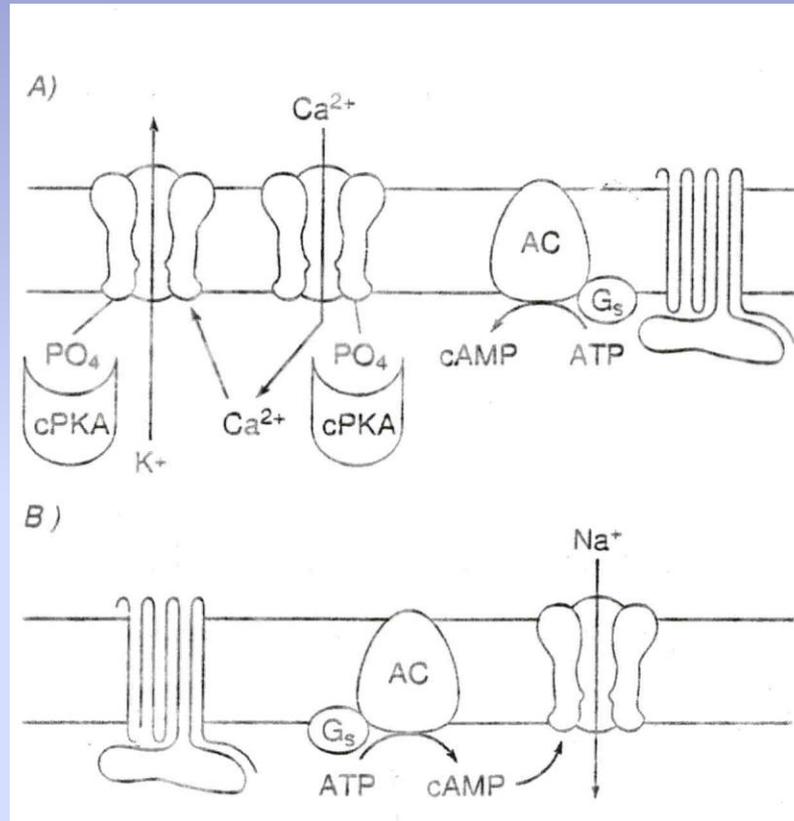
I recettori alfa fanno aumentare la concentrazione intracellulare di Ca^{++} :

CONTRAZIONE

I recettori beta fanno aumentare la concentrazione intracellulare di cAMP:

RILASSAMENTO

Sui muscoli striati (scheletrico e cardiaco) l'aumento di cAMP provoca maggiore influsso di Ca^{++} attraverso i canali al ca-volt-dipendenti e quindi potenzia la contrazione



L'attivazione dei recettori beta del cuore provoca effetti inotropo e cronotropo positivi

Tabella 9-4. Risposte cardiovascolari alle ammine simpaticomimetiche¹

	Fenil- efrina	Adre- nalina	Isopre- nalina
Resistenza vascolare (tono)			
Distretto cutaneo, mucose (α)	↑↑	↑↑	0
Muscolo scheletrico (β_2, α)	↑	↓ 0 ↑	↓↓
Renale (α, D_1)	↑	↑	↓
Splanchnico (α, β)	↑↑	↓ 0 ↑ ²	↓
Resistenza periferica tot.	↑↑↑	↓ 0 ↑ ²	↓↓
Tono venoso (α, β)	↑	↑	↓
Cuore			
Contrattilità (β_1)	0 o ↑	↑↑↑	↑↑↑
Frequenza (in predominanza β_1)	↓↓ (riflesso vagale)	↑ 0 ↓	↑↑↑
Gittata sistolica	0, ↓, ↑	↑	↑
Gittata cardiaca	↓	↑	↑↑
Pressione arteriosa			
Media	↑↑	↑	↓
Diastolica	↑↑	↓ 0 ↑ ²	↓↓
Sistolica	↑↑	↑↑	0 o ↓
Pressione art. differenziale	0	↑↑	↑↑

¹ ↑ = aumento; ↓ = riduzione; 0 = nessuna variazione.

² Riduzione con piccole dosi, aumento con alte dosi.

Risposte cardiocircolatorie in funzione del tipo di recettore prevalentemente stimolato

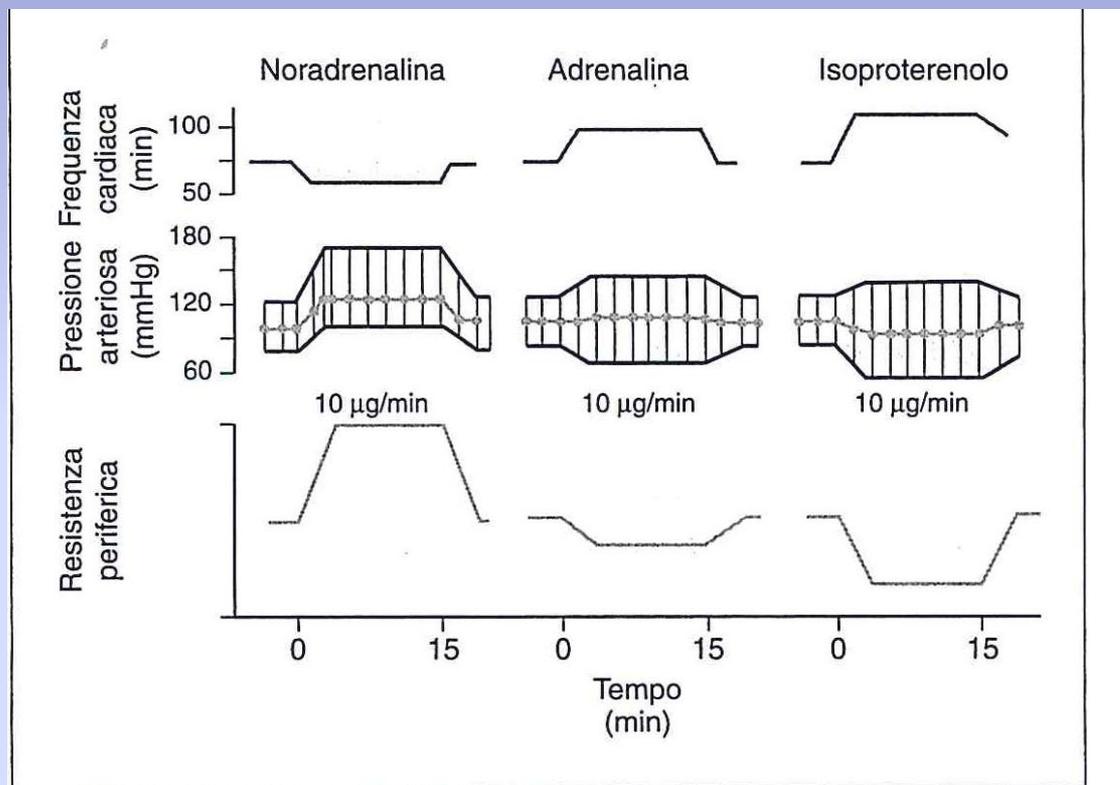


FIGURA 12.2 Effetti dell'infusione endovenosa di noradrenalina, adrenalina o isoproterenolo nell'uomo. (Da: Allwood et al., 1963; riproduzione autorizzata dalla Oxford University Press.)

Farmaci attivi sui recettori adrenergici

- Simpatico mimetici indiretti (non sono agonisti recettoriali)
- Simpatico-mimetici diretti
 - Agonisti non selettivi
 - Agonisti selettivi:
 - Alfa
 - beta 2
- Antagonisti alfa
- Antagonisti beta 1 (beta-bloccanti)

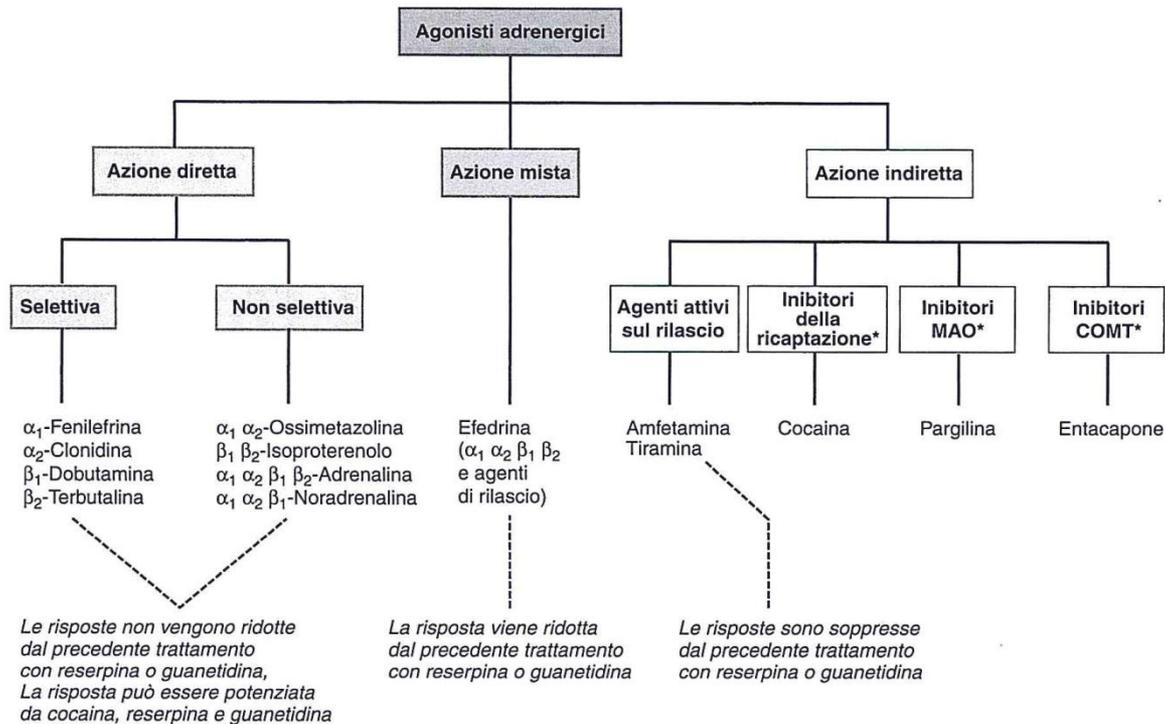


FIGURA 12.1 Classificazione degli agonisti del recettore adrenergico (amine simpatico-mimetiche) o farmaci che producono effetti simpaticomimetico-simili. Per ciascuna categoria è mostrato un prototipo di farmaco.

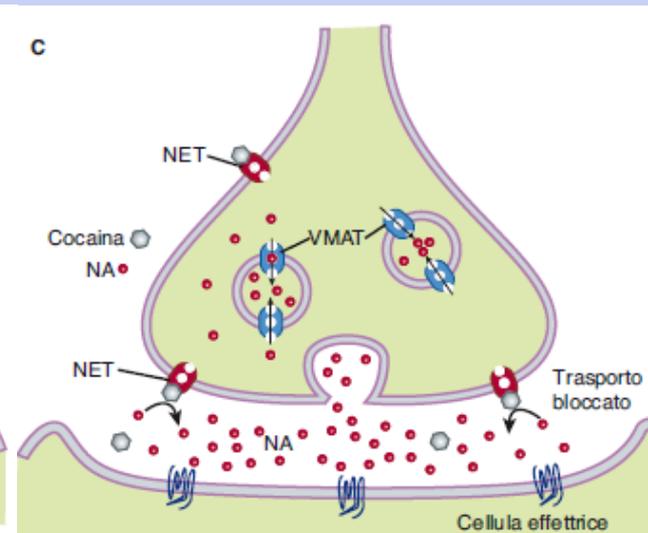
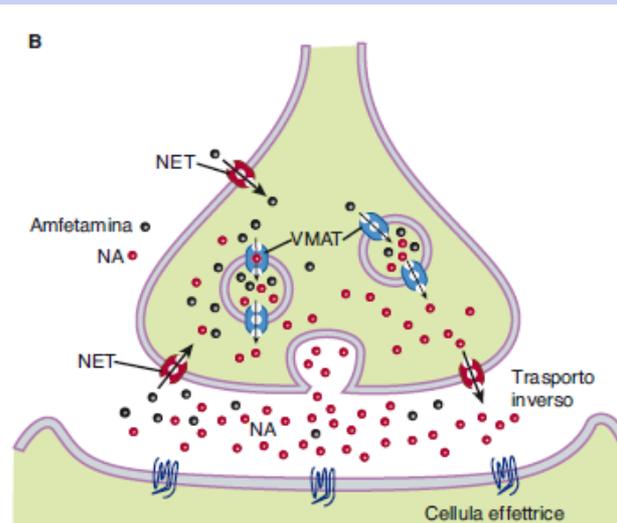
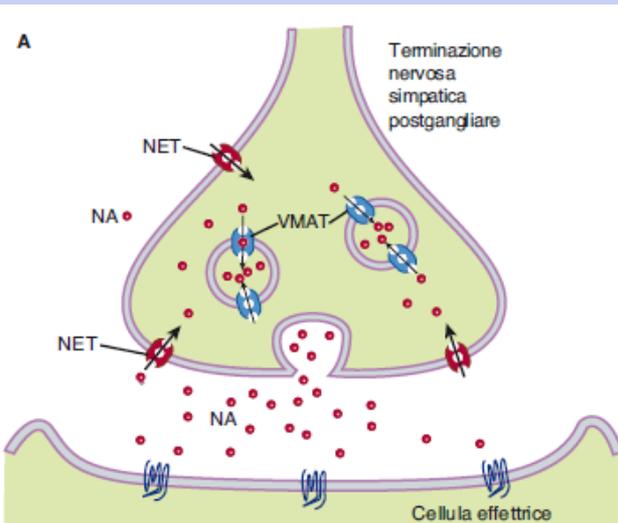
* Farmaci che in effetti sono privi di attività simpatico-mimetica diretta, ma che determinano effetti simpaticomimetico-simili.

Farmaci simpatico-mimetici indiretti

Normale

Amfetamina

Cocaina



Farmaci simpatico-mimetici indiretti

Agiscono inducendo rilascio di catecolamine dalle vescicole sinaptiche

Il rapido e massiccio rilascio di NT è responsabile della sintomatologia

Gli effetti possono essere sia periferici che centrali in funzione delle proprietà farmacocinetiche

Simpatico-mimetici indiretti ad azione periferica:

- vasocostrittori locali

- antidecongestionanti

- problemi: distrofia mucosa, ipertensione, effetti centrali

Simpatico-mimetici indiretti ad azione prevalente centrale:

- uso voluttuario

- sindrome da iperattività (uso contestato)

	Meccanismo d'azione	Effetti o usi terapeutici
Efedrina	Misto	Decongestionante nasale (topico) Antiasmatico (effetto β_2)
Pseudoefedrina	Misto	Decongestionante nasale (topico)
Fenilpropanolamina	Misto	Decongestionante nasale (topico)
Amfetamina	Indiretto	Stimolante del SNC Anoressizante Narcolessia
Metamfetamina	Indiretto	Stimolante del SNC Anoressizante Narcolessia
Metilfenidato	Indiretto	Narcolessia ADHD
Pemolina	Indiretto	Narcolessia ADHD

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

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

Farmaci attivi sui recettori adrenergici

- Simpatico mimetici indiretti (non sono agonisti recettoriali)
- **Simpatico-mimetici diretti**
 - Agonisti non selettivi
 - Agonisti selettivi:
 - Alfa
 - beta 2
- Antagonisti alfa
- Antagonisti beta 1 (beta-bloccanti)

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 ¹ Isoprenalina Terbutalina, metaproterenolo, albuterolo, ritodrina	$\beta_1 > \beta_2 >>>> \alpha$ $\beta_1 = \beta_2 >>>> \alpha$ $\beta_2 >> \beta_1 >>>> \alpha$
Agonisti dopaminergici Dopamina Fenoldopam	$D_1 = D_2 >> \beta >> \alpha$ $D_1 >> D_2$

¹ Si veda il testo.

SIMPATICOMIMETICI DIRETTI NON SELETTIVI

Adrenalina

sia α che β

Uso: **anestesia locale**
 gravi reazioni allergiche
 arresto cardiaco

Noradrenalina

prevalentemente α

Uso: **nessuno**

Dobutamina

Azioni miste alfa e beta

Dopamina

recettori dopaminergici periferici (non passa BBB)

AGONISTI CATECOLAMINERGICI

Noradrenalina - Levophed

Stati ipotensivi acuti e shock (postchirurgico, traumatico, infarto, rimozione feocromocitoma, simpatectomia, anestesia spinale, setticemia, ADR, poliomielite, reazioni posttrasfusionali)

Controindicazioni

In pz ipovolemici

Pz con trombosi mesenterica o vascolare periferica

Attenzione: ischemia se esce dal vaso, somministrare solo in grossi vasi

Dà aumento pressorio con pochi effetti su ritmo (diverso da adrenalina che fa il contrario)

Effetti sistemici

La vasodilatazione mediata da recettori beta è oscurata dall'attività vasocostrittiva alfa1 → effetti su pressione sono minimi

Effetti emodinamici complessivi sono aumento della gettata cardiaca e riduzione delle resistenze periferiche senza particolari alterazioni della p.a. e della frequenza cardiaca

P.A.: l'effetto è variabile a seconda che prevalgano gli effetti vascolari o cardiaci

Frequenza: riduzione (per effetto sul simpatico) solo se migliora la gettata

Uso:

Utilizzo preferenziale: HF con alta pressione di postcarico dovuta a alterazioni contrattili cardiache

somministrazione parenterale in pz con ridotta contrattilità

Tolleranza in 4 giorni → sostituire con inibitore PDE III

Dopamina

Gli effetti sono dose-dipendenti

< 2 µg/Kg/min:

Vasodilatazione splancnica e renale per azione su recettori D di cell muscolari lisce e per azione su D₂ presinaptici che riducono attività neuroni simpatici
Promuove flusso ematico renale e diuresi in pz refrattari a diuretici
Anche azione diretta su tubuli renali

2-5 µg/Kg/min:

stimola recettori a cardiaci e neuroni simpatico: aumento contrattilità e rilascio di catecolamine

>5-15 µg/Kg/min:

Stimolazione a intensa con vasocostrizione arteriosa e venosa
Utile in shock settico
Inutile in pz con SCC

Equivalenti Orali: *levodopa*
lbodopamina

ATTENZIONE:

- ✓ Utilizzato per proteggere rene, tuttavia non sembra né ridurre mortalità né necessità di trapianto
- ✓ Eccesso di mortalità, no efficacia antiaritmica
- ✓ Riduzione di ventilazione e ossigenazione in stati ipossici → in sostituzione?

Agonisti Alfa 1

L
a maggior parte degli effetti legati a attività su recettori vasali:

Aumento resistenze periferiche con possibile aumento p.a.

Utilizzo clinico: vedi slide successiva: vasocostrittori locali e alcune forme di shock

Farmaci

Fenilefrina
Mefentermina: anche effetti indiretti
Metaraminolo
Midodrina: in pz con insufficienza autonómica e ipotensione posturale
dà ipertensione in supino: dare di giorno

AGONISTI ADRENERGICI (α_1)

Controllo di emorragie:

- solo locali e superficiali
- adrenalina
- insieme ad astringenti (Zn, Al) in cotone astringente per preparativa; pericolo di assorbimento via lesione mucosa

Co-somministrazione con anestetici locali:

- / -adrenalina
- prolungamento durata anestesia (vedi data),
- riduzione emorragia, riduzione dose anestetico
- pericolo di necrosi per somministrazioni ripetute (periodontoi-); non superare 180 μ g o diluizione 10.000
- Problema con cardiopatici: nessuno, ma se sovradosaggio: pericolo di crisi ipertensiva

Decongestionanti mucose:

- naso e congiuntiva
- indiretti: fenilpropanolamina
- diretti: efedrina
- effetti rebound, riniti
- ipotensione in bambini con overdosi di derivati imidazolici (tetraidrozolina, oximetazolina)

Anafilassi:

- adrenalina, effetti sia α che β

Ipotensione:

- anestesia spinale, rimozione feocromocitoma
- somministrazione acuta ev: pericolo di ischemie periferiche

Shock:

- α quasi inutili perchè compenso ortosimpatico già in atto, meglio dopamina e controllo fluidi

Alfa2 agonisti

Antiipertensivi per azione su SNC: ridotte le efferenze ortosimpatiche vasomotorie

Metildopa:

- Trasformata in alfametilnoradrenalina agonista alfa2
- Riduce resistenze periferiche senza alterare ritmo in giovani
- In anziani riduce precarico
- Ritenzione sali: pseudotolleranza bloccabile con diuretici
- Utile in associazione a diuretici, ben tollerata da pz con ischemia e alterazioni diastoliche (riduce massa cardiaca)

Clonidina, guanabenz, guanfacina (?modulatori recettori imidazoline?)

- In pz supino riduce gettata cardiaca (ritmo, gettata sistolica); in ortostatico: riduzione resistenze periferiche
- No effetti sulle risposte adrenergiche da esercizio
- Problemi: sedazione, xerostomia, bradicardia, disfunzioni sessuali

Apraclonidina, Bromonidina: galucoma, riducono produzione humor vitreo

Utilizzo

Ipertensione

Crisi da astinenza oppiacei (anche alcool e nicotina)

Glaucoma

ANTAGONISTI ALFA

α_1 : diminuiscono le resistenze periferiche: ipotensione ortostatica

α_2 : aumentano attività simpatica sia periferica che centrale

Fenossibenzamina irreversibile

Uso: feocromocitoma
ostruzione benigna prostatica (allevia)

Fentolamina Uso: feocromocitoma

crisi ipertensive da tiramina o da sospensione brusca
di terapia con clonidina

Prazosina 1000x più attivo su α_1 ; inibisce PDE

Uso: ipertensione. Riduce le resistenze periferiche senza
provocare tachicardia o aumento della
gettata cardiaca

insuff cardiaca congestizia: utile la venodilatazione
(riduzione del precarico)

Effetti collaterali: first dose phenomenon: ipotensione
posturale o sincope 60-90 min dopo prima sommin.

Alcaloidi dell'Ergot antagonisti/agonisti su α_1 , 5HT, D

Uso: contrazione utero postparto
emicrania

Alfa1 antagonisti

Solo alfa1-selettivi: Prazosina, terazosina, trimazosina, doxazosina

Attivi anche su altri recettori: ketanserina (5HT)
Indoramin, uripidil (imidazole receptor?)

Riduzione resistenze periferiche con aumento ritmo e renina (scompaiono con il tempo)

Effetto prima dose: ipotensione ortostatica entro i primi 90 min dalla prima dose specie se associati diuretici e beta-bloccanti

Problemi: sedazione, riduzione libido, parkinson, iperprolattinemia, epatotoss

AGONISTI BETA NON SELETTIVI

Isoproterenolo

**β -selettivo solo a basse concentrazioni
Uso: bradicardia grave e arresto cardiaco**

Dobutamina

**isomero (-): potente agonista α_1
isomero (+): potente antagonista α_1 e agonista β**

AGONISTI BETA2 SELETTIVI

A breve durata d'azione

Metaproterenolo

Terbutalina

Albuterolo (Salbutamolo)

Uso: asma

A lunga durata d'azione

Salmeterolo 50x più selettivo su beta2 di salbutamolo, sinergico con ipatropio e teofillina

Formoterolo: attività 12 h, asma notturna

Arformoterolo: per terapia inalatoria con nebulizzatore

Ritodrina: sviluppato per attività rilassante uterina

Uso: asma, BCPO (cautela: usare o in terapia iniziale da solo o solo dopo che corticosteroidi insufficienti) , ritardare travaglio prematuro

Complicanze

Ansia e tremori muscolari (sia SNC che SNP): iniziare con bassi dosaggi

Tachicardia (no in asma grave)

Riduzione pO₂ atriale per vasodilatazione del territorio polmonare

Aumento nel sangue di glucosio, lattato, FFA

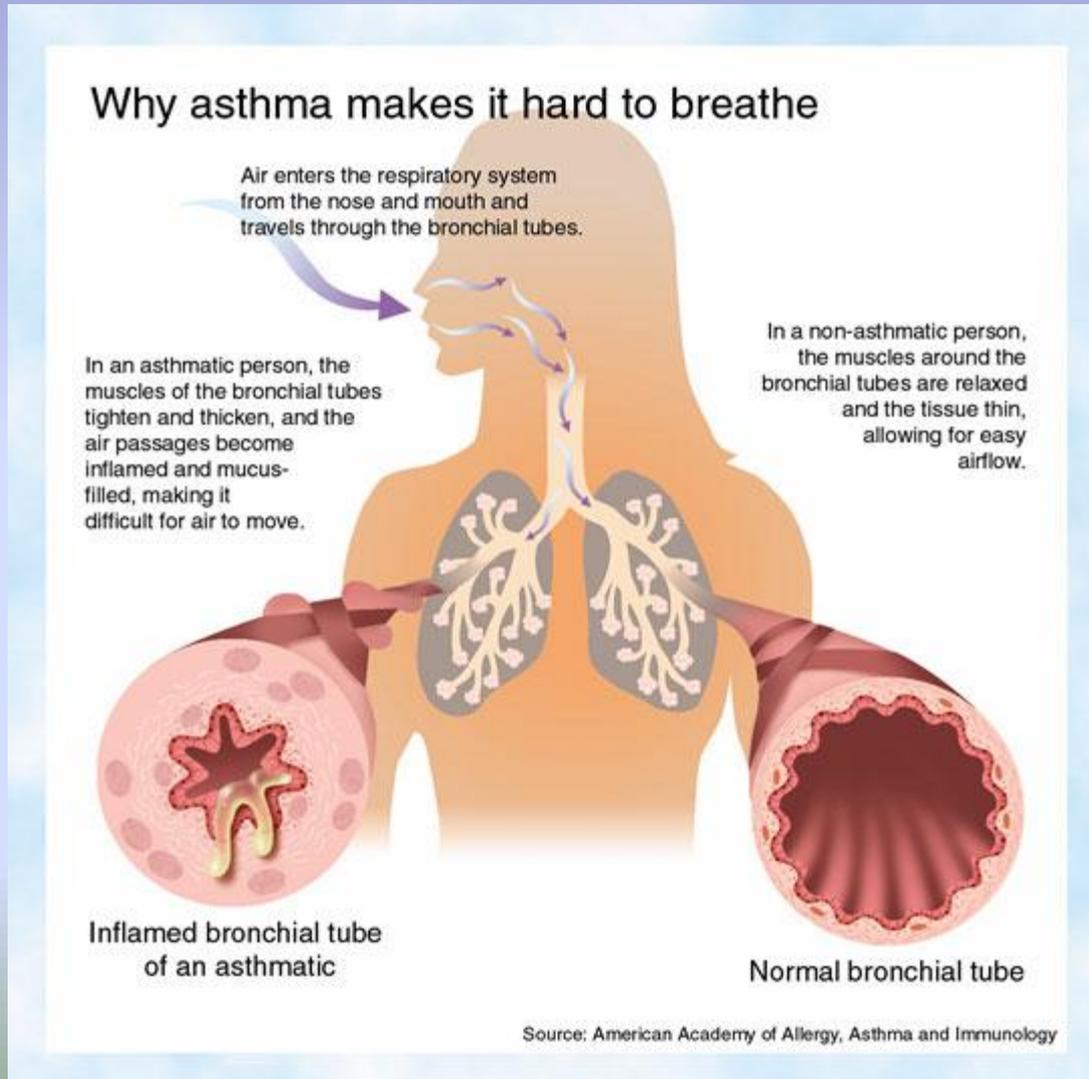
Riduzione nel sangue di K⁺

Tolleranza

FARMACI PER IL SISTEMA RESPIRATORIO

Funzioni respiratorie modulabili da farmaci

Calibro rami albero bronchiale (broncodilatatori)



FARMACI PER IL SISTEMA RESPIRATORIO

Funzioni respiratorie modulabili da farmaci

Calibro rami albero bronchiale (broncodilatatori)

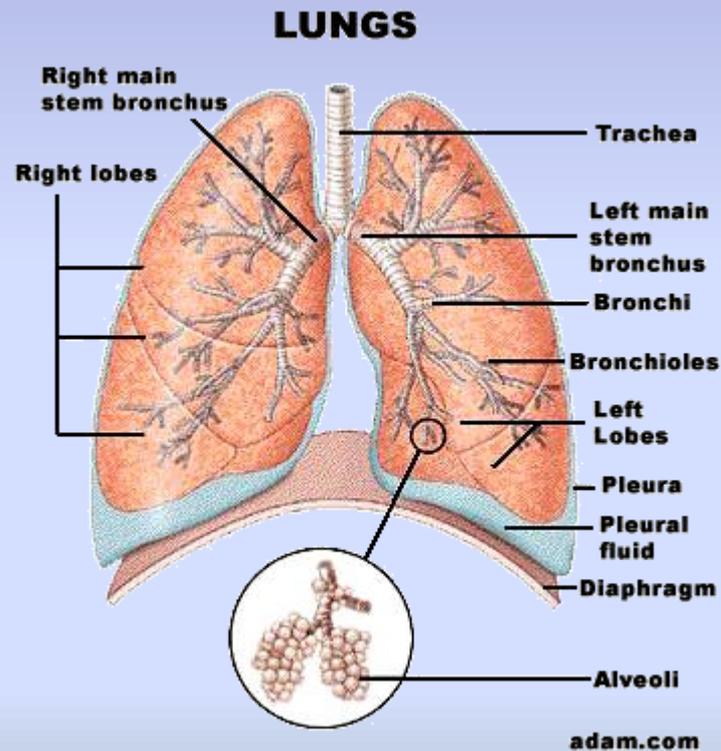
Secrezione ed espettorazione muco

Infiammazione

FARMACI PER IL SISTEMA RESPIRATORIO

Funzioni respiratorie modulabili da farmaci

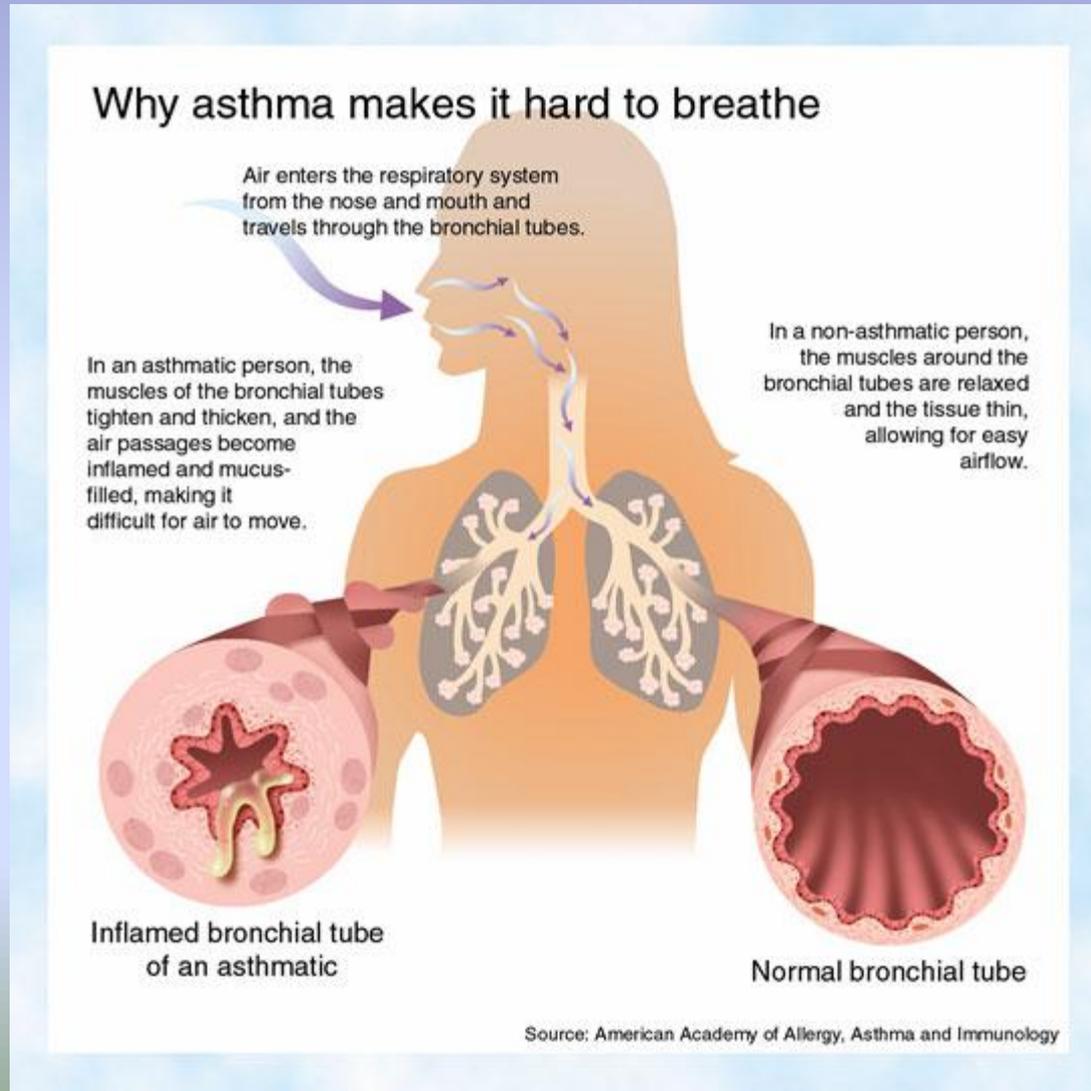
Calibro rami albero bronchiale (broncodilatatori)



FARMACI PER IL SISTEMA RESPIRATORIO

Funzioni respiratorie modulabili da farmaci

Calibro rami albero bronchiale (broncodilatatori)



Broncodilatatori

Beta-agonisti

Farmaci anti-muscarinici

Teofillina

Sistema catecolaminergico polmonare

- Fibre simpatiche presenti nei vasi bronchiali, in ghiandole ma assenti in muscolatura bronchiale
- NPY è rilasciato insieme alla noradrenalina e potenzia gli effetti a sul circolo polmonare
- Effetti rilassanti mediati da adrenalina circolante: β -bloccanti non broncocostringono in normale
- Concentrazione plasmatica di adrenalina è aumentata ma non modulata nell'asmatico
- I recettori β_2 sono anche inibitori sul rilascio di ACh
- Anticolinergici (ipratropium, ossitropium) utili nel trattamento del broncospasmo da β -bloccanti
- Alterata funzionalità dei recettori β_2 (pre- e postsinaptici) nei pazienti asmatici cronici

SISTEMI INIBITORI NON-ADRENERGICI NON-COLINERGICI (iNANC)

NO (ossido d'azoto o nitrossido) è l'antagonista funzionale dell'ACh
Possiede effetti sia bronchiali che vascolari

VIP (Vaso Intestinal Peptide) è liberato da fibre iNANC e rilascia la muscolatura bronchiale

Il sistema VIP-ergico (fibre e recettori) svanisce con il diminuire del calibro bronchiale: VIP non ha effetti sui bronchioli

In asmatici VIP si riduce: degradazione da enzimi di cellule infiammatorie?

ASMA

NON SOLO ALLERGIA E MASTOCITI

NON SOLO FARMACI AGONISTI BETA

Reattività bronchiale:

ruolo protettivo nei confronti del parenchima polmonare

-Maggior predisposizione a gravi risposte infiammatorie in pazienti con ridotta reattività bronchiale (es. trattamento cronico con agonisti β_2)



Sistema colinergico polmonare

- Fibre colinergiche dalla trachea ai bronchioli terminali con densità decrescente
- Innervazione di ghiandole e muscolatura liscia; no in vasi ed epitelio
- Recettori postsinaptici su cellule muscolari lisce: M3

Negli asmatici il tono bronchiale è aumentato

- Aritmie sinusali notturne, alterazioni del ritmo da Valsalva)
- Riflessi stimolati da terminazioni sensitive più esposte, anche da riniti, reflusso gastro-esofageo

Reattività bronchiale e controllo del rilascio di Ach:

Inibito da recettori presinaptici M2 e β e da VIP

Antimuscarinici aspecifici incrementano rilascio di ACh, agonisti specifici M2 (pilocarpina) lo inibiscono: controllo di broncospasmo riflesso

Ipotesi di alterazione di M2 causata da agenti ossidanti, neuroaminidasi, antagonismo allosterico da parte della proteina basica degli eosinofili

M1 gangliare facilita trasmissione parasimpatica: pirenzepina in asma non-allergica

$-\beta$ -bloccanti possono causare broncospasmo severo

RECETTORI MUSCARINICI

TABELLA 34.3 I recettori muscarinici

Sottotipo	M ₁	M ₂	M ₃	M ₄	M ₅
Proteine G	G _{q/11}	G _{i/o}	G _{q/11}	G _{i/o}	G _{q/11}
Meccanismo di trasduzione	↑ IP ₃ , DAG ↑ Ca ²⁺ intracell ↑ cAMP	↓ cAMP ↑ canale K ⁺ ↓ currenti Ca ²⁺	↑ IP ₃ , DAG ↑ Ca ²⁺ intracell ↑ cAMP	↓ cAMP ↑ canale K ⁺ ↓ currenti Ca ²⁺	↑ IP ₃ , DAG ↑ Ca ²⁺ intracell ↑ cAMP
Agonisti	ACh, CCh, McNA433	ACh, CCh	ACh, CCh	ACh, ?	ACh, ?
Antagonisti selettivi	Pirenzepina MT7, 4-DAMP	Tripitramina, AFDX384	4-DAMP darifenacina	MT3 darifenacina	4-DAMP

CCh: carbacolo; DAG: diacilglicerolo; IP₃: inositolt trifosfato; ↑: aumenta; ↓: diminuisce

MT3 e MT7: tossine del serpente mamba verde; 4-DAMP: 4-difenilacetossi-N-metilpiperidina metilioduro;

AFDX384: 5,11-dihydro-11-(((2-(2-((dipropylamino) methyl)-1-piperidiny) ethyl) amino) carbonyl)-6H-pyrido(2,3-b)(1,4)-benzodiazepin-6-one methanesulfonate.

Localizzazione

M1

SNC (corteccia ippocampo), gangli cellule parietali gastriche

M2

atri, tessuto di conduzione, SNC (presinaptico)

M3

ghiandole esocrine muscoli lisci endotelio

M4

SNC polmone utero

M5

SNC

AGONISTI MUSCARINICI

EFFETTI SU MUSCOLATURA LISCIA:

contrazione da IP₃ e depolarizzazione

in intestino, vie aeree, vescica (detrusore) e occhio (ciliare e costrittore pupilla)

Su pareti vasali: rilassamento da EDRF sono presenti i recettori endoteliali ma mancano terminazioni colinergiche nei vasi; ipotensione con tachicardia riflessa

Uso clinico: atonia intestinale (betanecolo)
 ritenzione urinaria
 miotico per glaucoma ad angolo stretto (pilocarpina)

EFFETTI CARDIACI: bradicardia SA
 AV: rallentamento conduzione
 inotropismo (-)
 Atrio: aritmie da rientro

Uso clinico: stimolazione vagale per frenare tachicardie sopraventricolari parossistiche

EFFETTI SU SECREZIONI: aumento salivazione e secrezione acida gastrica

ANTIMUSCARINICI

Alcaloidi	Atropina	<i>Atropa belladonna</i>
	Scopolamina	<i>Scapolia carniolica</i>
		<i>Hyoscyamus niger</i>
Sintetici	Propantelina	
	Pirenzepina	
	Oxitropio	
	Ipatropio	

EFFETTI

Occhio Midriasi, cicloplegia, fotofobia

Sistema cardiocircolatorio Bradicardia (centrale) seguita da tachicardia

Secrezioni e muscolatura liscia del sistema gastro-intestinale
antispastici

SNC Scopolamina: sedazione, confusione, amnesia;
Atropina e tutti: eccitazione, allucinazioni, psicosi, amnesia; problemi in anziani e pazienti psichiatrici
Alterazioni della memoria da farmaci dovute spesso ad attività atropinica

TOSSICITA' Accidentale da farmaci
Alimentare
Più grave in bambini (Cute e mucose secche-Allucinazioni, comportamento bizzarro, confusione, delirio- Alterazioni della memoria-
Tachicardia- Aumento temperatura

Trattamento Fisostigmina

USI CLINICI DEI F. ANTIMUSCARINICI

- Oculistica: esame del fondo (omatropina, ciclopentolato, tropicamide),
trattamento di iriti, iridocicliti, cheratiti
- Anestesia -Medicazione pre-anestetica solo se anestetico è irritante
-Controllo da effetti muscarinici di neostigmina per recupero da curaro
- Ipermotilità gastrointestinale: antispastici; pericolo di ritenzione urinaria in
prostatici
- Antiulcera: pirenzepina
- Decongestionanti: gli anti-H1 hanno spesso forte attività anti-muscarinica
SNC In Morbo di Parkinson e ancor più in sindrome da antipsicotici
(prociclidina, triexifinidil, benzotropina, biperidene)
Mal di moto: Scopolamina
(le afferenze eccitatorie al nucleo vestibolare sono colinergiche, quelle
inibitorie sono adrenergiche: combinazioni migliori sono rappresentate da
farmaci che combinano attività atropinica+dopaminergica)

INIBITORI FOSFODIESTERASI (PDE)

Teofillina, aminofillina

Teoricamente agiscono perché aumentano livelli di cAMP per inibizione di enzima che lo degrada

In realtà i farmaci soprariportati agiscono anche su recettori adenosinici

Effetto: potente dilatazione muscolatura liscia anche vasale (particolarmente nel territorio polmonare)

Esistono diverse isoforme di PDE che possono essere tessuto-specifiche

Alcuni farmaci inibiscono selettivamente le PDE cardiache: sono inotropi-positivi

Farmaci che inibiscono selettivamente PDE vasi: Viagra

INIBITORI NON SPECIFICI DELLE FOSFODIESTERASI

Aminofillina, teofillina e derivati xantinici

Effetti mediati da cAMP e cGMP: fosforilazione pompa al Ca e troponina → riduzione della durata della contrazione

Inibizione uptake di Ca in SR (diverso da quello indotto da catecolamine che stimolano anche le SERCA9)

Vasodilatazione

Inibizione recettori A1

INIBITORI SELETTIVI DELLE FOSFODIESTERASI

INIBITORI PDE III

Derivati biperidinici: Amrinone, Milrinone

Derivati imidazolici: enoximone, piroximone

Derivati benzimidazolici: sulmazolo, pimobendan

Oltre ad aumentare cAMP e non aumentare cGMP, inibiscono direttamente lo scambiatore Na/Ca (effetti inotropo-positivi)

Fosforilazione di VOCCs

Scarsi effetti cronotropi

Riduzione resistenze periferiche da vasodilatazione

Pimobendan

Migliora la tolleranza all'esercizio fisico; probabilmente aumentando la sensibilità dell'interazione actina-miosina al Ca

Vesnarinone

Inibitore selettivo di cAMP-dep PDE inibita da cGMP espressa in cuore e reni

E' 10 volte meno potente su PDE III

Azioni su canali al Na e K con effetti inotropi +

Effetto totale: riduzione della frequenza e aumento del periodo refrattario

FARMACI PER IL SISTEMA RESPIRATORIO

Funzioni respiratorie modulabili da farmaci

Calibro rami albero bronchiale (broncodilatatori)

Secrezione ed espettorazione muco

Infiammazione

MUCOLITICI

Carbocisteina

Mecisteina cloridrato

I mucolitici vengono a volte prescritti per favorire l'espettorazione riducendo la viscosità delle secrezioni.

L'uso regolare di questi farmaci potrebbe essere di qualche utilità nei pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva che soffrono di esacerbazioni particolarmente gravi.

L'inalazione di vapore con drenaggio posturale rappresenta invece una buona terapia espettorante nelle bronchiectasie e in alcuni casi di bronchite cronica.

INALAZIONI AROMATICHE

Tradizionalmente, l'uso di inalazioni contenenti sostanze volatili come l'eucaliptolo è molto diffuso

Anche se il vapore contiene una quantità minima di prodotto, favorisce la respirazione di aria umida calda che dà spesso una sensazione di conforto ai pazienti con bronchite

evitare l'uso di acqua bollente per il rischio di scottature.

SEDATIVI DELLA TOSSE

Oppiacei: codeina
 destrometorfano

Anti-istaminici sedativi
 difenidramina

FARMACI PER IL SISTEMA RESPIRATORIO

Funzioni respiratorie modulabili da farmaci

Calibro rami albero bronchiale (broncodilatatori)

Secrezione ed espettorazione muco

Infiammazione

Farmaci per il controllo dell'infiammazione

Corticosteroidi

Efficaci nel trattamento dell'asma

Non utilizzati per BPO

Preferibile somministrazione regolare per via inalatoria (alte dosi)

Effetti anti-infiammatori visibili dopo 3 giorni

Cromoglicato

Inibizione degranulazione mastocitaria e attivazione neutrofili (?): trattamento preventivo

Se inalato mezz'ora prima è efficace nella prevenzione dell'asma indotta dall'esercizio fisico

Inutile durante attacco asmatico

ANTAGONISTI RECETTORI LEUCOTRIENI

Montelukast, Zafirlukast

Trattamento in associazione con corticosteroidi o da soli

In asma da esercizio fisico o rinite

Inutile in asma in cui già vi è trattamento polifarmacologico ad alte dosi

Non usare durante attacco acuto

Trattamento dell'asma cronica negli adulti e nei bambini

Trattamento **d'urgenza** con prednisolone

Asma cronica: adulti e bambini in età scolare

Livello 1: somministrazioni occasionali di broncodilatatori

Beta 2 agonisti a breve durata d'azione per inalazione al bisogno (fino a 1 volta al giorno).

Livello 2: terapia regolare inalatoria preventiva

Beta 2 agonisti a breve durata d'azione per inalazione al bisogno più terapia regolare con corticosteroidi cromoglicato

Livello 3: corticosteroidi ad alte dosi per inalazione o corticosteroidi a dosi standard per inalazione più beta 2 agonisti a lunga durata d'azione per inalazione

Trattamento dell'asma cronica negli adulti e nei bambini

Livello 4: corticosteroidi ad alte dosi per inalazione più terapia regolare con broncodilatatori

più cicli sequenziali di uno o più tra

- beta 2 agonisti a lunga durata d'azione per inalazione
- teofillina orale a rilascio modificato
- ipratropio bromuro o, nell'adulto, oxitropio per inalazione
- cromoglicato o nedocromil

Livello 5: terapia regolare con corticosteroidi per bocca

Beta 2 agonisti a breve durata d'azione per inalazione al bisogno con terapia regolare con corticosteroidi ad alte dosi per inalazione

Riduzione progressiva

Riconsiderare il trattamento ogni 3-6 mesi; in situazioni ben controllate è possibile iniziare una riduzione progressiva; se il trattamento è iniziato da poco tempo dai livelli 4 o 5 (o prevede corticosteroidi per bocca) è possibile iniziare la riduzione dopo poco tempo; in altri casi è necessario un periodo di stabilizzazione di 1-3 mesi o un periodo più lungo prima di iniziare la riduzione

Trattamento dell'asma acuta grave

Asma non controllata negli adulti

- Eloquio normale
- Pulsazioni <110/minuto
- Frequenza respiratoria < 25 atti/ minuto
- Picco di flusso > 50% del previsto o più

Trattamento

Salbutamolo nebulizzato 5 mg o terbutalina nebulizzata 10 mg.

Monitorare la risposta dopo 15-30 minuti dalla nebulizzazione.

Se il picco di flusso è il 50-75% del previsto o più:

prednisolone orale 30-60 mg poi proseguire con il trattamento normale.

In alternativa se il picco di flusso è superiore al 75% o più:

proseguire con il trattamento normale.

Follow up

Trattamento dell'asma acuta grave

Asma acuta grave negli adulti

- Difficoltà nell'eloquio
- Pulsazioni \geq o uguale a 110/minuto
- Frequenza respiratoria \geq o uguale a 25 atti/ minuto
- Picco di flusso \leq o uguale a 50% del previsto o più

Trattamento

Ossigeno 40-60%, se disponibile.

Salbutamolo nebulizzato 5 mg o terbutalina nebulizzata 10 mg.

Prednisolone orale 30-60 mg o idrocortisone ev 200 mg.

Monitorare la risposta dopo 15-30 minuti dalla nebulizzazione.

Se persiste un qualsiasi segno di asma acuta:

organizzare il ricovero ospedaliero;

in attesa dell'ambulanza ripetere la somministrazione di beta2 agonisti con l'aggiunta di ipratropio bromuro 500 μ g;

- o somministrare terbutalina sottocutanea (o salbutamolo);
- o somministrare aminofillina ev lenta 250 mg (**importante** non va somministrata se il paziente assume già teofillina orale).

Follow up

Trattamento dell'asma acuta grave

Asma potenzialmente letale negli adulti

- Rumori respiratori assenti
- Cianosi
- Bradicardia o grave astenia
- Picco di flusso < 33% del previsto o più

Organizzare il ricovero IMMEDIATO in ospedale.

Trattamento

Prednisolone orale 30-60 mg o idrocortisone ev 200 mg (subito).

In ambulanza con nebulizzatore a ossigeno.

Beta 2 agonista nebulizzato (se il nebulizzatore non è disponibile somministrare 2 spruzzi di beta 2 agonista e ripetere 10-20 volte) con ipratropio bromuro nebulizzato;

- o terbutalina sottocute (o salbutamolo);
- o aminofillina ev lenta 250 mg (**importante** non somministrare se il paziente assume già teofillina per bocca).
- RIMANERE CON IL PAZIENTE FINO ALL'ARRIVO DELL'AMBULANZA

Segni di asma acuta nei bambini

Asma acuta grave

- sete d'aria, con difficoltà di eloquio e di alimentazione;
 - frequenza respiratoria >50 atti/minuto (> o uguale a 40/minuto sopra i 5 anni);
 - pulsazioni >140 battiti/minuto (> o uguale a 120 battiti/minuto sopra i 5 anni);
- nei bambini più piccoli, uso della muscolatura respiratoria accessoria;
- nei bambini più grandi, picco di flusso < o uguale a 50% del previsto o più.

Caratteristiche di attacchi potenzialmente letali

- cianosi, rumori respiratori assenti, scarsi sforzi respiratori;
- astenia grave;
- agitazione o ridotti livelli di coscienza;
- nei bambini più grandi, picco di flusso <33% del previsto o più.

Attacchi acuti o esacerbazioni in età pediatrica

Attacchi lievi/moderati

- beta 2 agonisti a breve durata d'azione con inalatore predosato con distanziatori a grande volume (e mascherina nei più piccoli), fino a 10 spruzzi (1 spruzzo ogni 15-30 secondi); in alternativa, somministrare con nebulizzatore ogni 3-4 ore;
 - se la risposta è positiva (riduzione della frequenza respiratoria, riduzione dell'utilizzo della muscolatura respiratoria accessoria, miglioramento comportamentale), ripetere la somministrazione di beta 2 agonisti per inalazione ogni 3-4 ore; considerare la possibilità di raddoppiare il dosaggio dei corticosteroidi per inalazione;
 - se dopo 12 ore è ancora necessaria la somministrazione di beta 2 agonisti a intervalli di 3-4 ore, iniziare un ciclo di prednisolone orale per 1-3 giorni (meno di 1 anno d'età 1-2 mg/kg al giorno; 1-5 anni 20 mg al giorno).
- In caso di mancata risposta o di recidiva entro 3-4 ore:
- disporre il ricovero ospedaliero immediato;
 - aumentare la frequenza di somministrazione dei beta 2 agonisti (quanto necessario);
 - iniziare la somministrazione di prednisolone orale;
 - iniziare la somministrazione di ossigeno con maschera facciale.