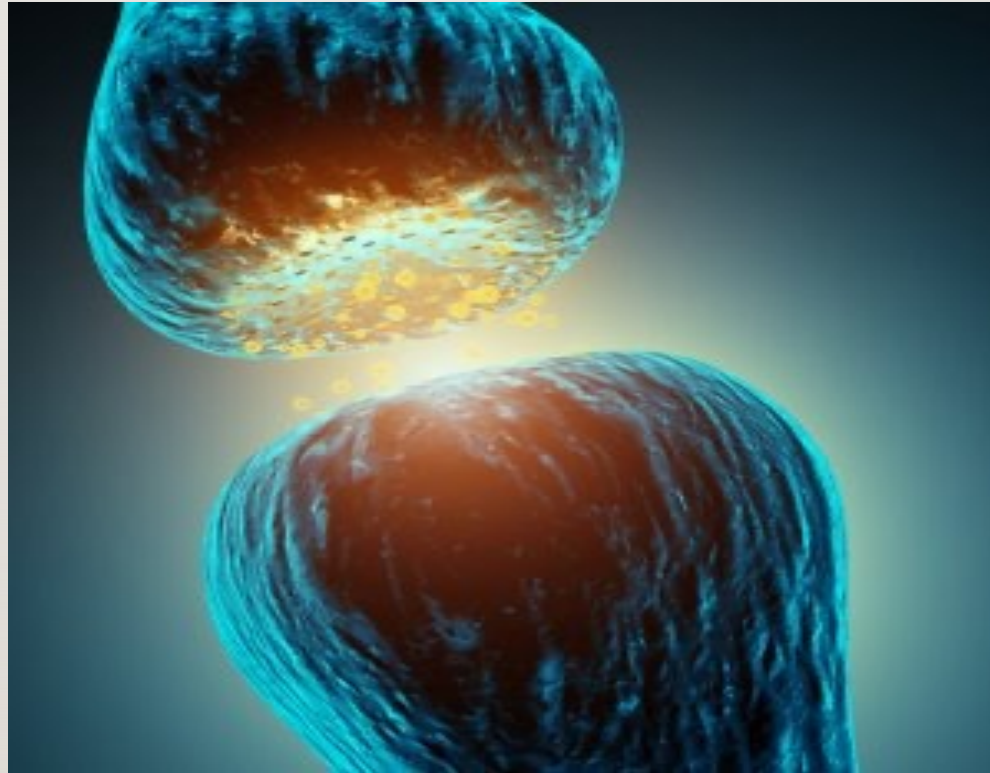


Farmaci del Sistema Nervoso Autonomo



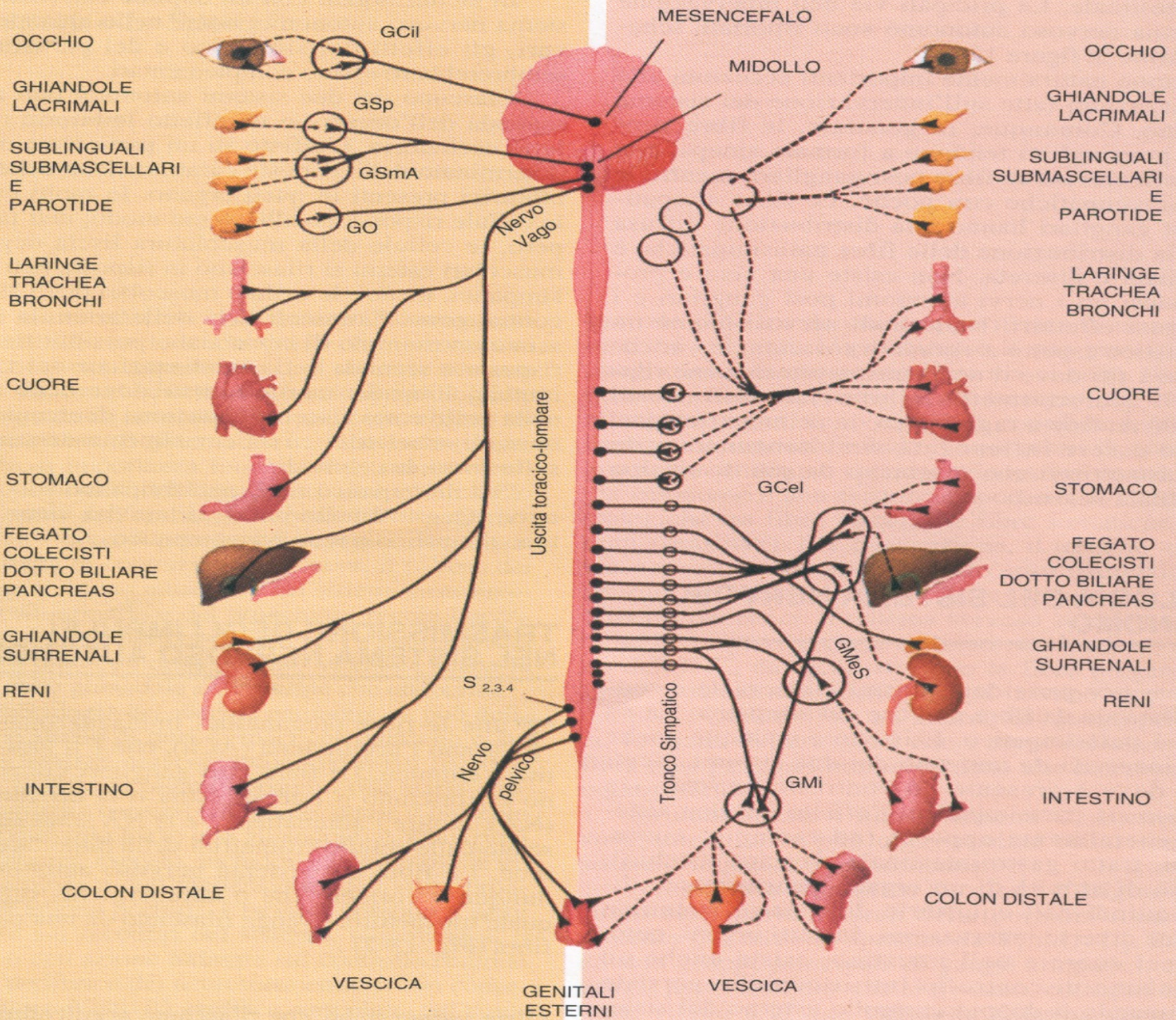
Il sistema nervoso autonomo

comprende il **Sistema Nervoso Simpatico**, il **Sistema Nervoso Parasimpatico** e il **Sistema Nervoso Enterico**. Si tratta di un sistema complesso di **piccoli ammassi di corpi di neuroni: i gangli**, le fibre pre gangliari e le fibre post gangliari. I gangli sono composti dalle estensioni dei neuroni i cui corpi sono situati nel **sistema nervoso centrale** (nel cervello o nel midollo spinale). Dall'area **toracica e lombare del midollo spinale** originano i neuroni del Sistema Nervoso Simpatico. I **corpi dei neuroni del sistema parasimpatico** sono invece collocati nella **zona sacrale del midollo spinale e nel midollo allungato del tronco encefalico**.

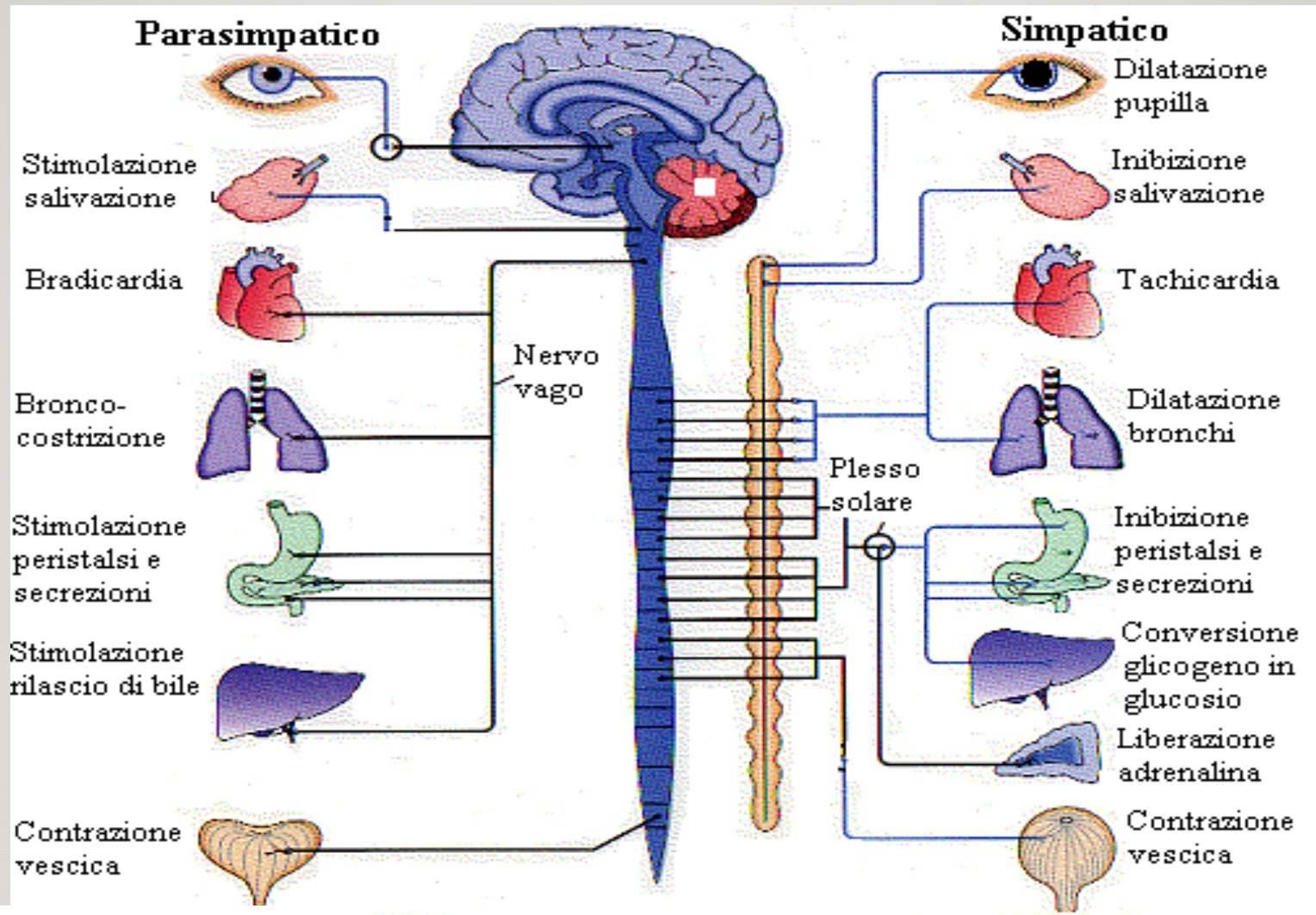
Un **reticolato di fibre** che innervano il tratto gastrointestinale, il **pancreas** e la **cistifellea** infine compongono il **sistema nervoso enterico**.

PARASIMPATICO

SIMPATICO



Risposte del sistema nervoso autonomo



Reazioni connesse alla
digestione

Reazioni di lotta e fuga

FISIOLOGIA DEL SISTEMA NERVOSO AUTONOMO

Effetti funzionali opposti se la struttura è innervata da entrambi:

Cuore: parasimpatico (bradicardia)
simpatico (tachicardia)

Prevalenza fisiologica di un sistema

prevalenza del parasimpatico nel tratto gastrointestinale

Occhio: parasimpatico **fibre circolari** (miosi)
simpatico **fibre radiali** (midriasi)

TRASMISSIONE DEGLI IMPULSI NEL SNA

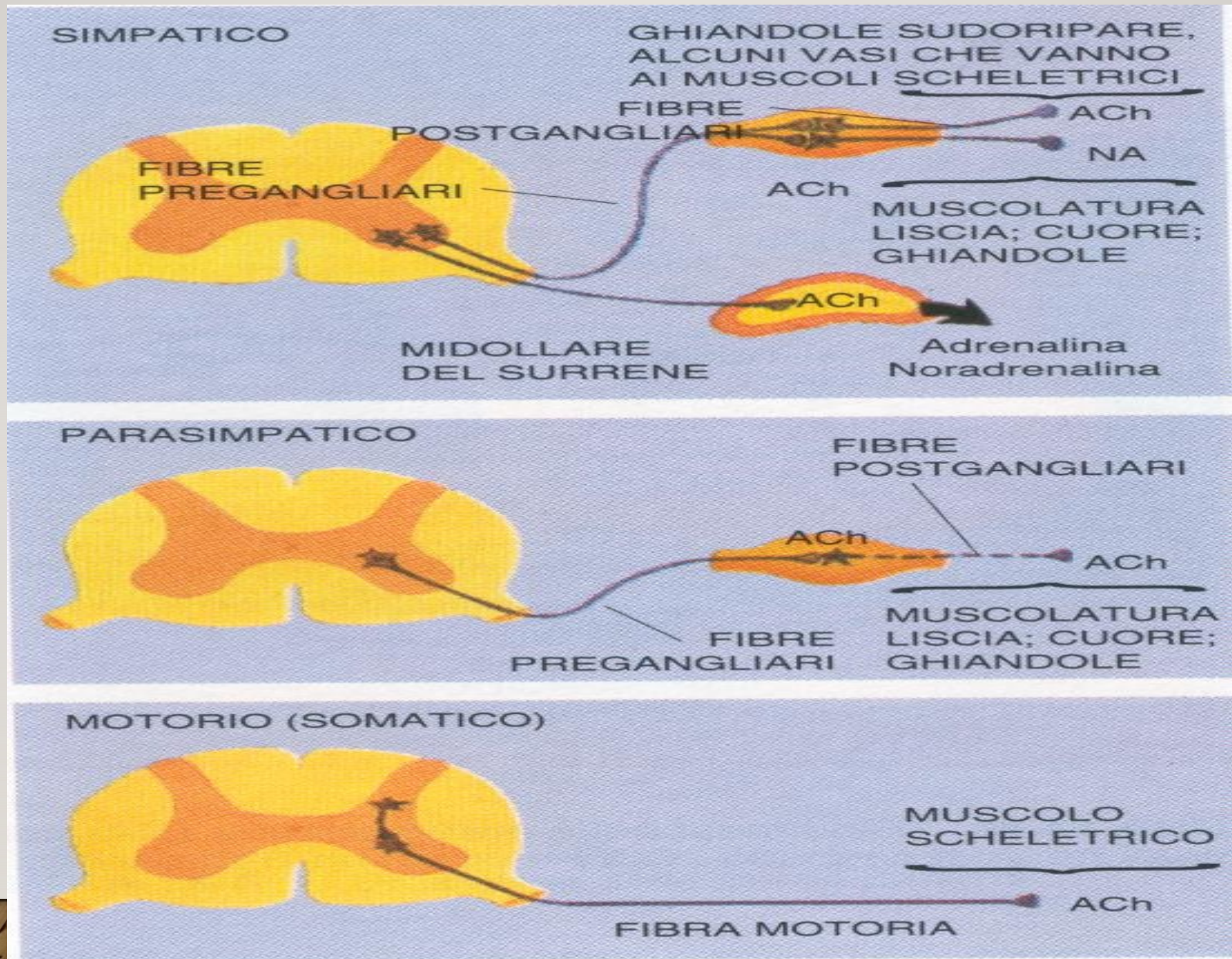
Fibre colinergiche (rilasciano Ach)

- Le fibre pre gangliari vs tutti i gangli del sistema nervoso autonomo e alla midollare del surrene
- Le fibre parasimpatiche post gangliari agli organi effettori
- Le fibre simpatiche post gangliari alle ghiandole sudorifere, ed alcune fibre simpatiche dirette ai vasi dei muscoli scheletrici

Fibre adrenergiche che rilasciano noradrenalina (NA)

- Tutte le fibre post gangliari dirette agli organi effettori

TRASMISSIONE DEGLI IMPULSI NEL SNA



Sistema nervoso simpatico

Il SN Simpatico origina dalla **zona sacrale del midollo spinale e nel midollo allungato del tronco encefalico**.

Gli assoni che originano da questi neuroni (neurone pre-gangliare) si portano ad una catena di gangli situata ai due lati della colonna vertebrale (la catena gangliare latero-vertebrale).

Nella catena gangliare, la maggior parte dei neuroni contrae sinapsi con un altri neuroni (neurone post-gangliare).

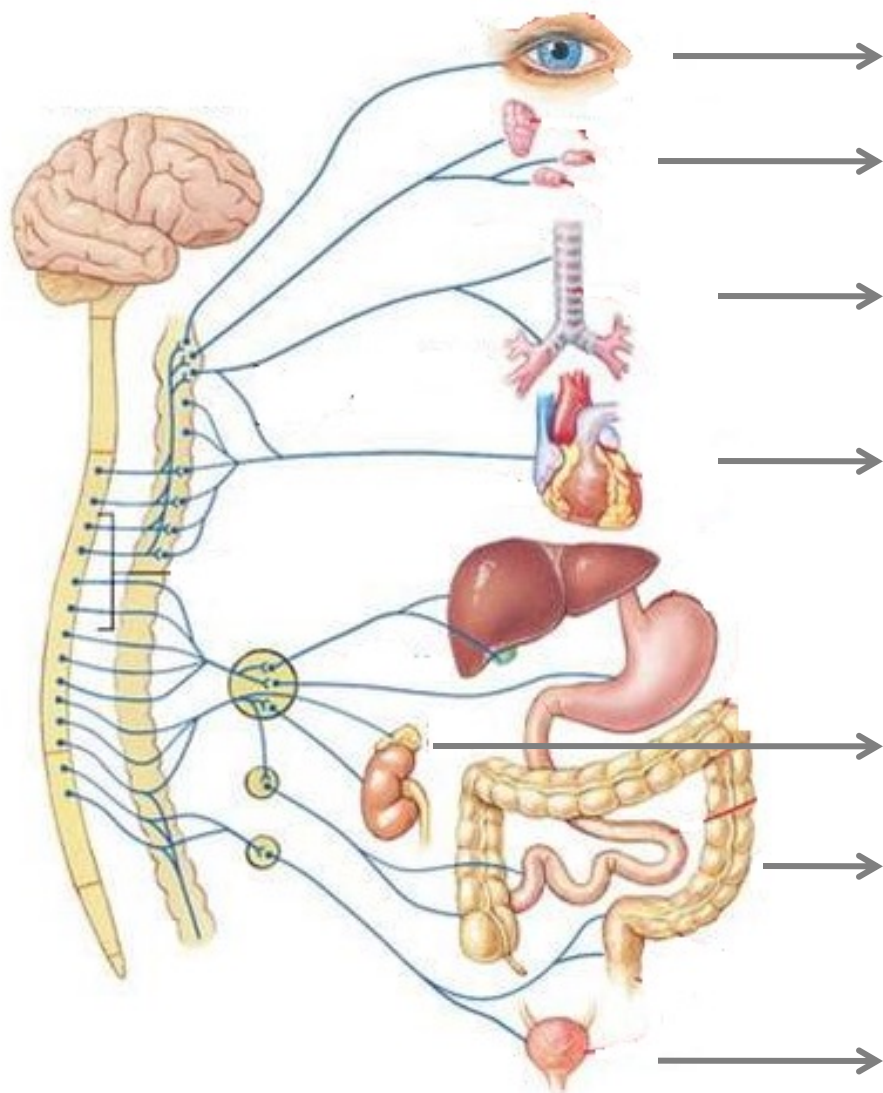
Il neurone post-gangliare proietta quindi al "bersaglio": un muscolo (liscio o cardiaco), un organo, una ghiandola, ecc.

Nel sistema nervoso simpatico **le fibre pre gangliari sono brevi**, mentre le **postgangliari sono lunghe**.

Il SNS stimola il cuore, dilata i bronchi, contrae le arterie, inibisce l'apparato digerente, prepara l'organismo alla «lotta o fuga».

Sistema nervoso simpatico

La sua stimolazione causa cambiamenti fisiologici adatti a una risposta di fuga o di combattimento



Midriasi

Diminuzione della salivazione

**Dilatazione e inibizione delle secrezioni:
aumentata capacità respiratoria**

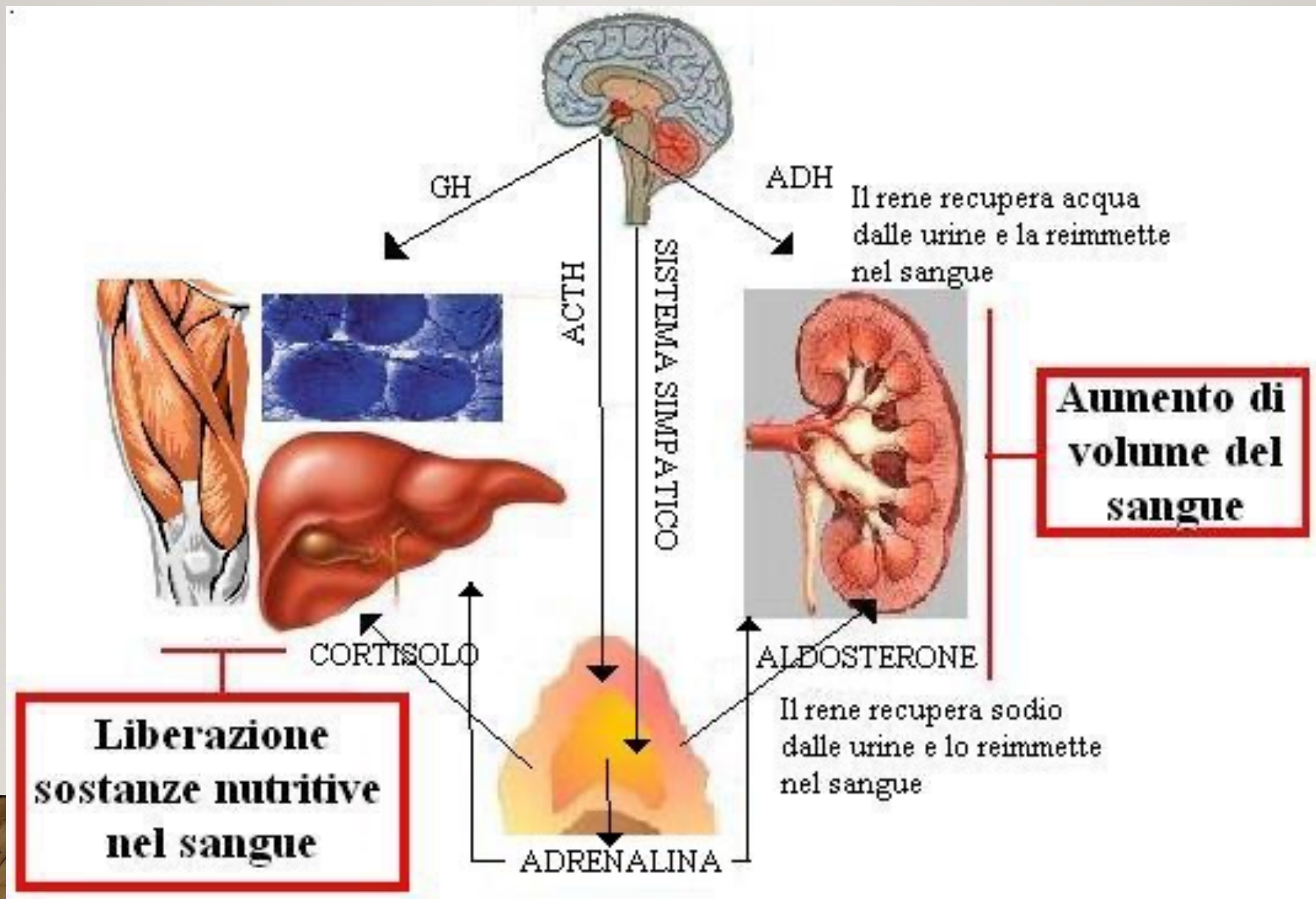
**Aumento della forza, della
frequenza e della gittata,
vasocostrizione**

**Stimolata la secrezione di
adrenalina e noradrenalina**

**L'attività del sistema gastrointestinale e
delle ghiandole connesse è inibita**

Rilassamento della muscolatura liscia

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



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

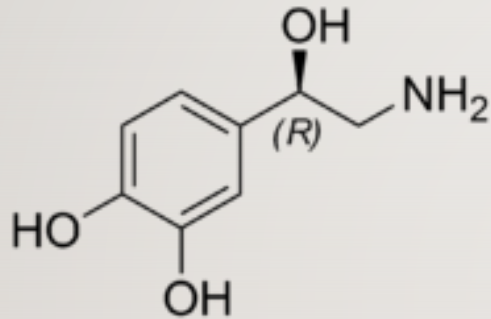
5- aumento aggressività e reattività

6- midirasi (combattimenti notturni e visione da lontano)

7- piloerezione

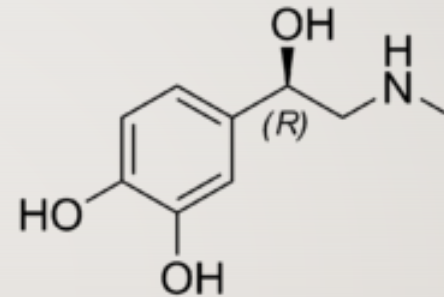
Sistema nervoso simpatico: mediatori chimici

Noradrenalina (NA)
Norepinefrina (NE)



Neurotrasmettitore liberato a livello sinaptico

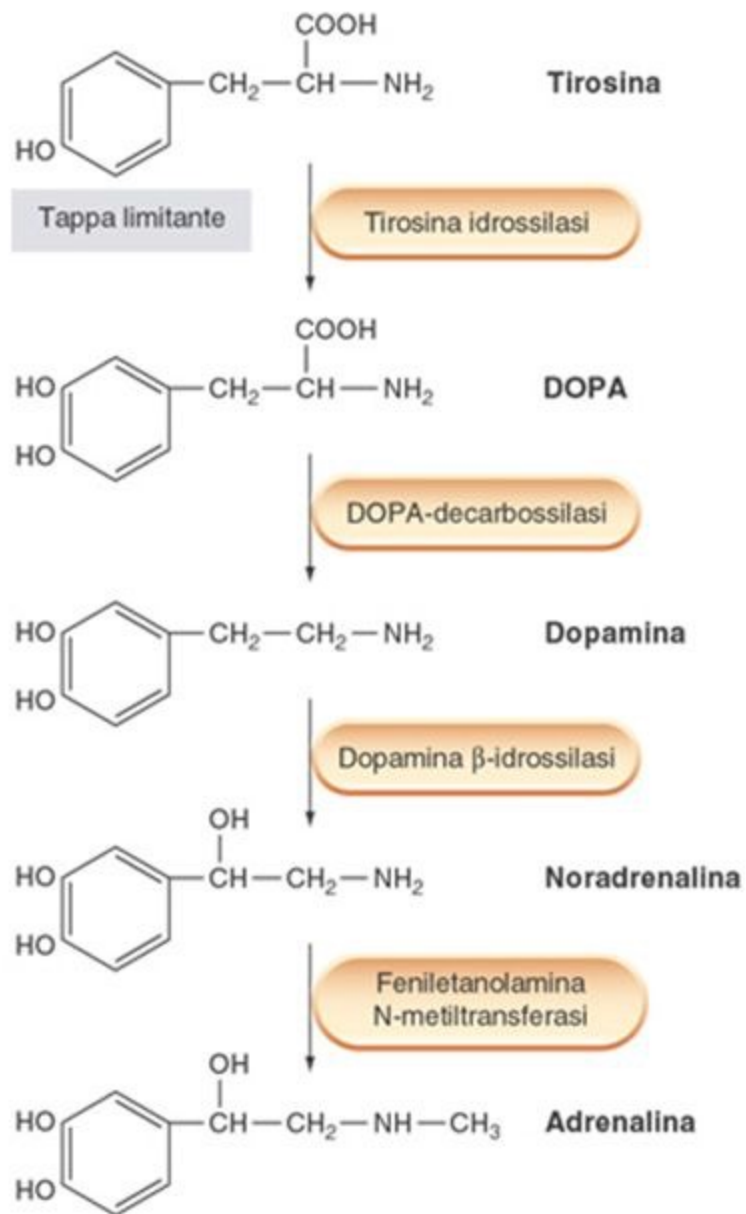
Adrenalina (A)
Epinefrina (E)



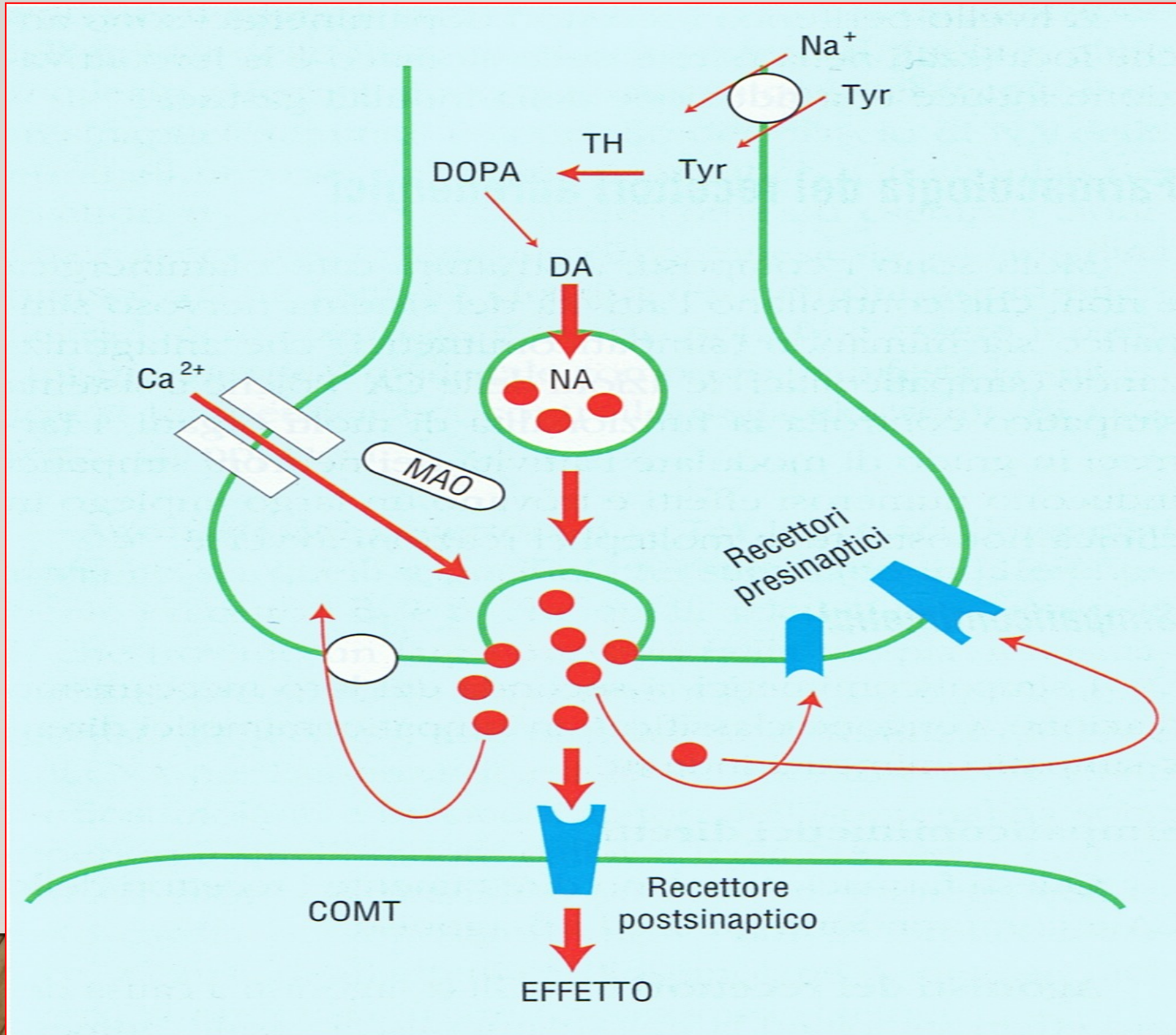
Prodotta dalla midollare del surrene e rilasciata direttamente nel circolo sanguigno

Sono delle **catecolammine**: gruppo catecolico + gruppo amminico

BIOSINTESI DELLE CATECOLAMINE



Chimica delle catecolamine



TRASMISSIONE ADRENERGICA

1. La nor-adrenalina (NA) viene sintetizzata nel citosol dei neuroni adrenergici. La sintesi avviene in più stadi; il precursore è l'aminoacido tirosina. L'alfa-metil-tirosina è un inibitore competitivo della tirosina idrossilasi (*usato nel feocromocitoma inoperabile - tumore delle cellule cromaffini deputate a sintetizzare ed accumulare catecolamine*).
2. La NA viene trasportata all'interno di vescicole (granuli cromaffini), insieme a ATP (co-trasmittitore). *Il trasportatore viene inibito dall'alcaloide vegetale reserpina, che determina deplezione dei depositi di NA (e altre catecolamine): inibendo il trasporto, la NA rimane nel citoplasma dove viene metabolizzata dalle monoaminossidasi (MAO)*

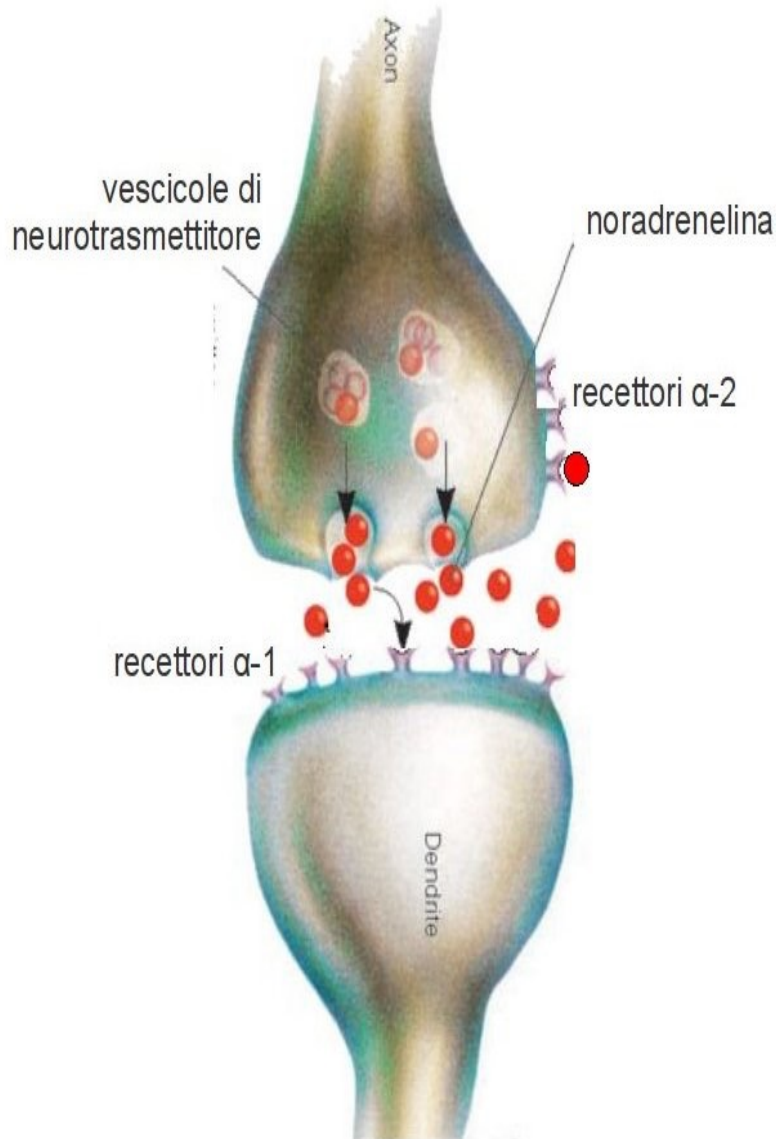
3. L'arrivo di un impulso nervoso provoca il rilascio di NA dalla terminazione nervosa, processo Ca^{++} -dipendente. *Il rilascio di NA dalle vescicole è inibito dalla guanetidina (farmaco antipertensivo).*
4. La NA rilasciata interagisce con i recettori **post-sinaptici** e **pre-sinaptici**.
5. **La modulazione del segnale di trasmissione è determinato dalla ri-captazione di NA all'interno dei neuroni (fino 80%).** NA viene trasportata all'interno dei neuroni da un trasportatore definito **uptake 1** (trasportatore ad alta affinità). Esiste anche un trasportatore nelle cellule non neuronali (**uptake 2, a bassa affinità**). Diversi farmaci inibiscono l'uptake 1 (antidepressivi triciclici, cocaina). Una parte della NA viene metabolizzata nello spazio sinaptico dalle catecol-O-metiltrasferasi (**COMT**)

I trasportatori di NA e A utilizzano come 'motore' il gradiente di Na^+ generato dalla Na^+ , K^+ e ATP-asi.

Gli antidepressivi triciclici e la cocaina si legano al trasportatore, bloccandolo.

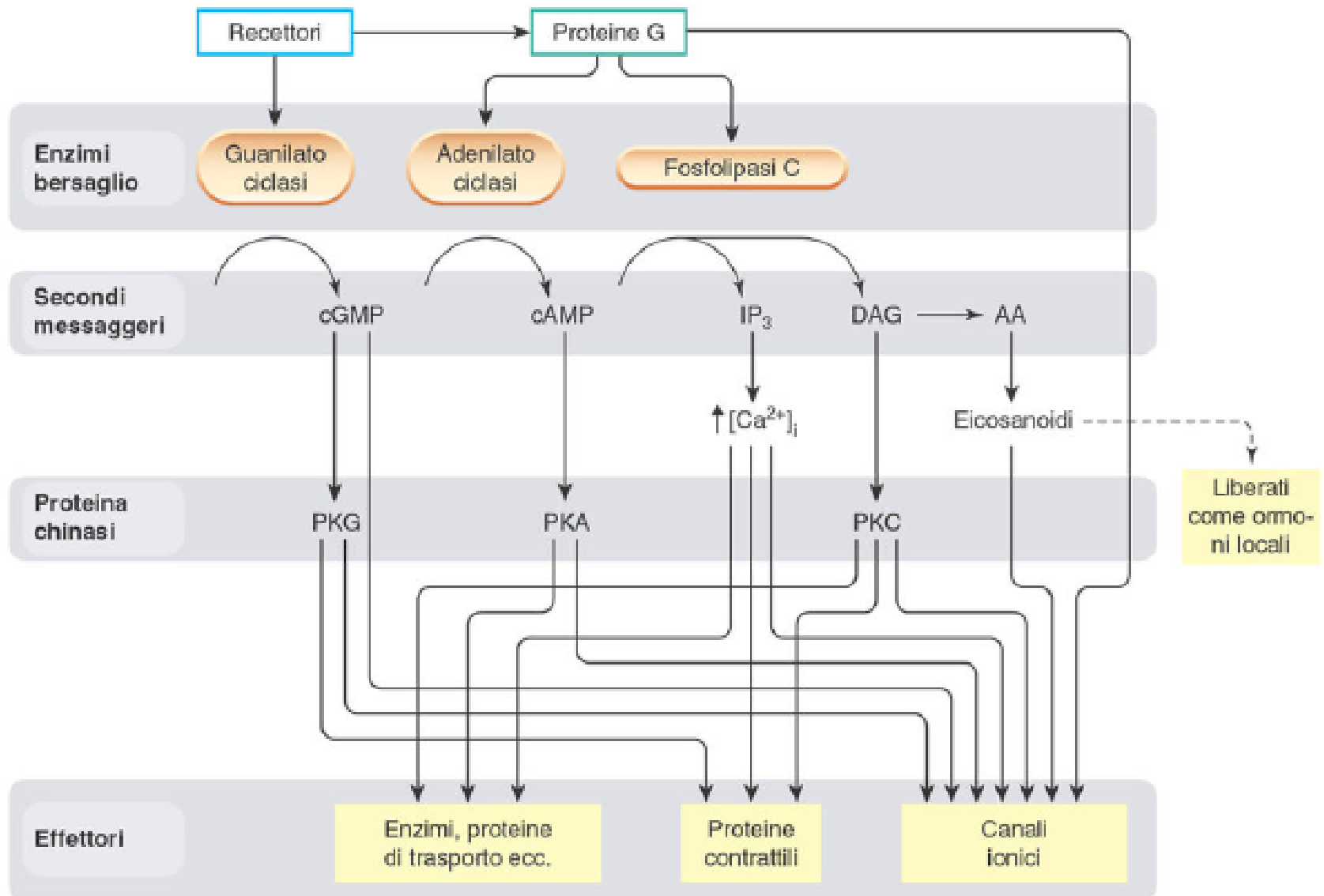
- Nel citoplasma, la NA in parte viene immagazzinata nelle vescicole pronta per essere riutilizzata ed una parte viene metabolizzata e inattivata da enzimi denominati MAO (Mono Amino Ossidasi). Le MAO metabolizzano anche altre ammine neurotrasmettitoriche (dopamina, serotonina, adrenalina). I farmaci inibitori delle MAO potenziano la trasmissione amminergica (antidepressivi I-MAO).

RECETTORI ADRENERGICI

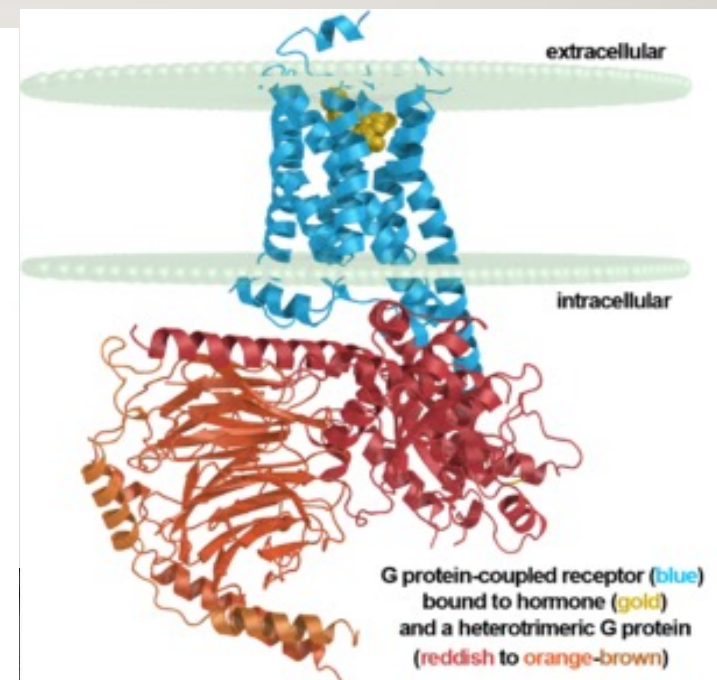
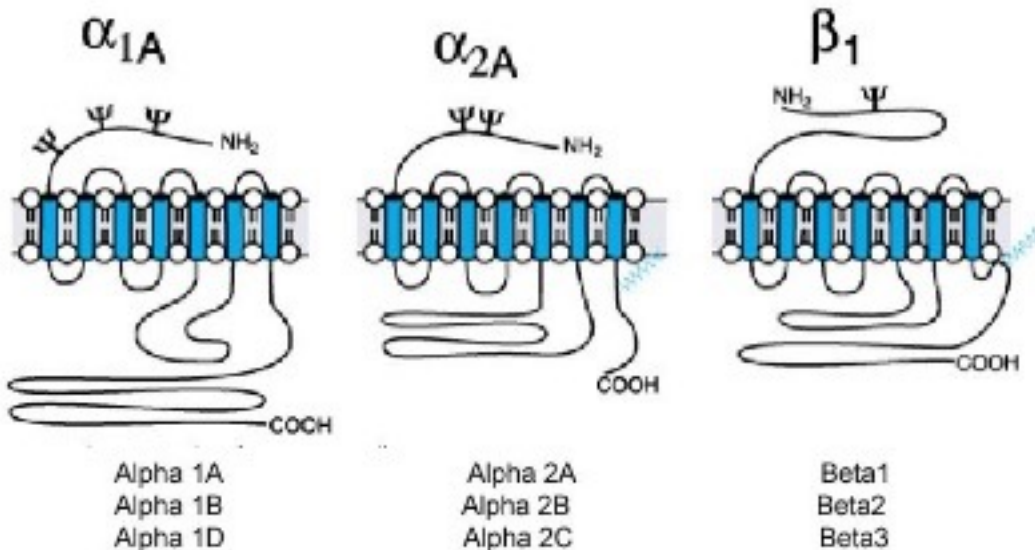


- Tutti i recettori per le catecolamine appartengono alla superfamiglia dei recettori accoppiati alle proteine G.
- Ciascuno di questi recettori è accoppiato ad un sistema endocellulare di secondi messaggeri che è responsabile della risposta finale della cellula effettrice.

Sistema di amplificazione del segnale



- I recettori sono costituiti da una singola catena polipeptidica formata da 400 a 500 residui i quali presentano un terminale amino extracellulare, un terminale carbossile intracellulare, 3 loop extracellulare, 3 loop intracellulare e 7 segmenti idrofobici transmembrana. Il terminale carbossile varia a seconda dei sottotipi di recettori adrenergici infatti nel recettore α_2 è più corto rispetto al recettore beta. Questi ultimi presentano il terminale più corto rispetto al recettore α_1 .

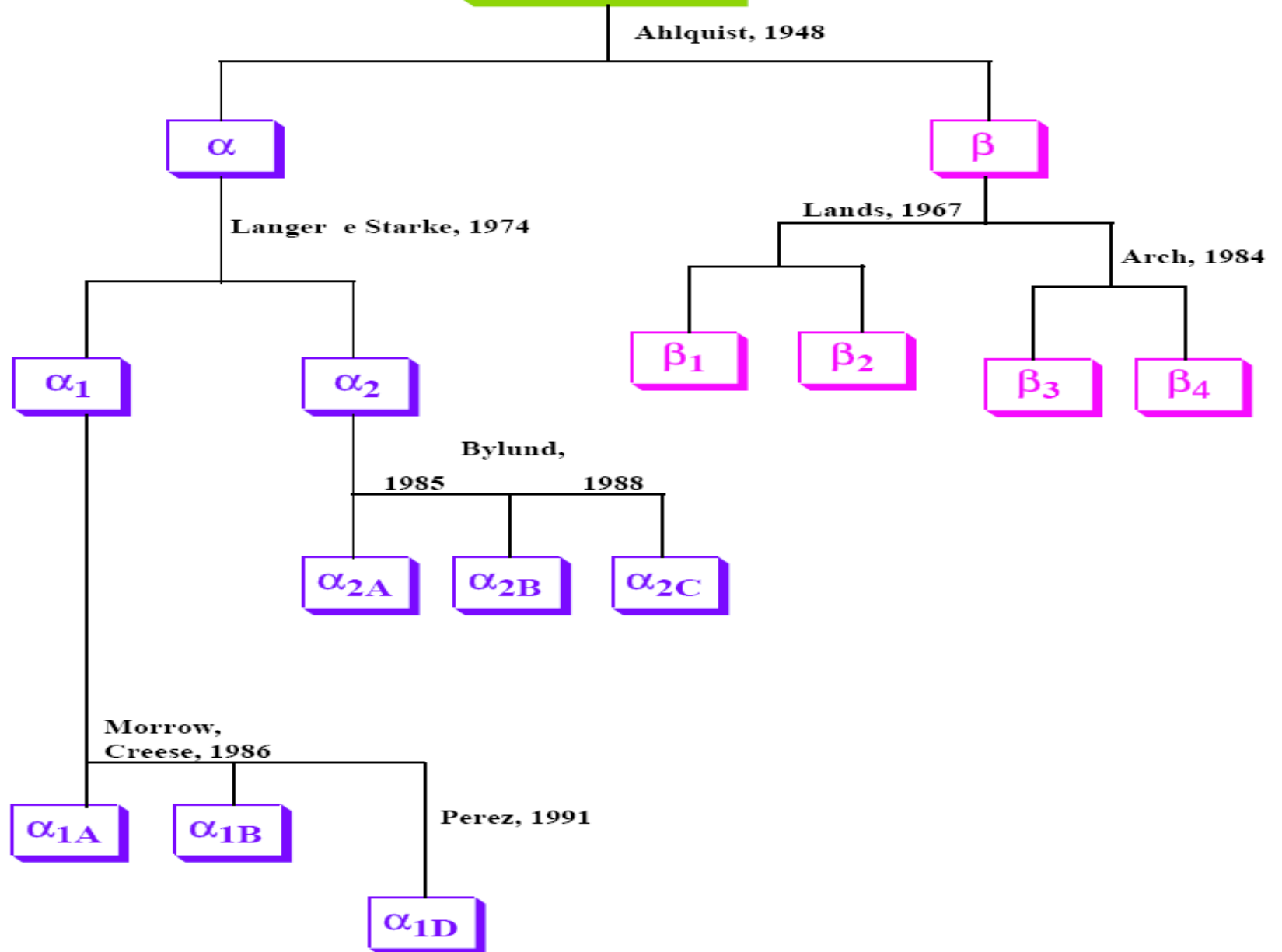


I recettori adrenergici si dividono in due tipi principali a seconda del tipo di proteina a cui sono accoppiati: α e β .

I recettori α sono meno sensibili all'adrenalina e quindi per essere attivati hanno bisogno di una maggiore concentrazione di questa.

Inoltre sono più periferici e quindi, quando c'è una grande concentrazione di adrenalina, prevalgono su i recettori β che sono più sensibili e si attivano con basse concentrazioni di adrenalina.

Recettori adrenergici



LOCALIZZAZIONE DEI RECETTORI α_1

PRINCIPALE LOCALIZZAZIONE	RISPOSTA
Muscolatura liscia vascolare	contrazione
Muscolatura liscia genitourinaria	contrazione
Muscolatura liscia gastrointestinale	rilasciamento
Cuore	Aumento della forza di contrazione, tachicardia, aritmie
Fegato	Glicogenolisi, gluconeogenesi
Muscolatura radiale dell'iride	Contrazione

SONO ACCOPPIATI A PROTEINA G STIMOLATORIA, ATTIVANO LA FOSFOLIPASI C CHE PROMUOVE UN INCREMENTO INTRACELLULARE DI Ca^{++}

LOCALIZZAZIONE DEI RECETTORI α_2

PRINCIPALE LOCALIZZAZIONE	RISPOSTA
Terminazione nervose	Riduzione del rilascio di neurotrasmettitori
Muscolatura liscia vascolare	Contrazione (postsinaptici)/ rilasciamento (presinaptici)
Isole di Langherans	Riduzione secrezione insulina
Piastrine	Aggregazione

SONO ACCOPPIATI A PROTEINA G INIBITORIA, MODULANDO IN SENSO NEGATIVO L'ATTIVITA DELL'ADENILATO CLICLASI, OSTACOLANDO LA FORMAZIONE DI AMP_c E DI CONSEGUENZA L'INGRESSO DEL Ca⁺⁺

LOCALIZZAZIONE DEI RECETTORI β_1

PRINCIPALE LOCALIZZAZIONE	RISPOSTA
Cuore	Aumento della forza di contrazione, tachicardia, aritmie
Cellule iuxtaglomerulari	Aumento della secrezione di renina

TUTTI I RECETTORI β PROMUOVONO L'ATTIVAZIONE DELL'ADENILATO CICLASI CHE A SUA VOLTA ATTIVA SPECIFICHE FOSFOCHINASI CELLULARI PROMUOVENDO EVENTI POST-SINAPTICI DIFFERENTI

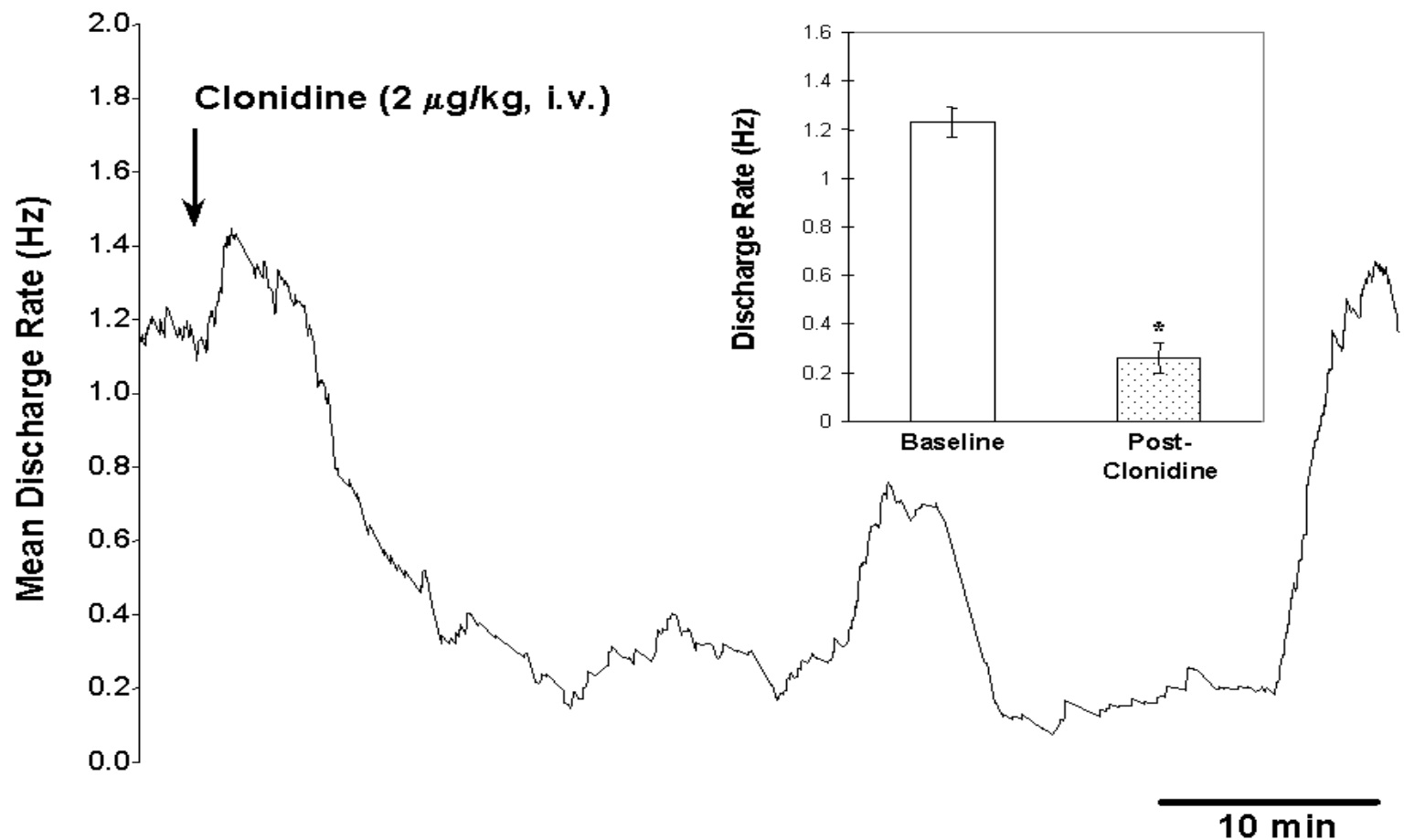
LOCALIZZAZIONE DEI RECETTORI β_2

PRINCIPALE LOCALIZZAZIONE	RISPOSTA
Muscolature lisce (tutte)	Rilasciamento
Muscolatura scheletrica	Glicogenolisi, captazione K^+
Fegato	Glicogenolisi, gluconeogenesi

- Nel SNA i recettori α_2 sono **principalmente** pre-sinaptici;
- la loro stimolazione determina diminuzione del rilascio di NA dalle terminazione simpatiche (apertura dei canali K^+ \Rightarrow iperpolarizzazione \Rightarrow diminuita suscettibilità allo stimolo depolarizzante).

Nel SNC, gli α_2 recettori sono anche post-sinaptici, localizzati sui corpi cellulari dei neuroni adrenergici

La clonidina, un agonista α_2 , causa l'inibizione della frequenza di scarica dei neuroni adrenergici.



I RECETTORI β -ADRENERGICI

- I recettori β_1 sono localizzati principalmente nel cuore, i β_2 nella muscolatura liscia dei vasi, dei bronchi e di altri organi, i β_3 nel tessuto adiposo.
- Tutti i recettori β sono accoppiati a proteine Gs; la loro stimolazione attiva l'adenilato ciclasi.
- La stimolazione dei recettori β_1 cardiaci determina: aumento della forza di contrazione, della frequenza, della velocità di conduzione e dell'eccitabilità \Rightarrow uso dei β_1 agonisti selettivi nell'insufficienza cardiaca.

RIDUZIONE DELLA RISPOSTA A SEGUITO DI TRATTAMENTI PROTRATTI CON AGONISTI

- La somministrazione cronica di agonisti β provoca tolleranza (diminuzione della risposta). La tolleranza rappresenta un serio problema terapeutico.
- La tolleranza è dovuta a tre meccanismi, che hanno cinetiche diverse e dipendono tutti dalla **fosforilazione del recettore**.

La tachifilassi è invece legata ad una diminuzione della risposta senza interferenza diretta con i recettori (meccanismi postsinaptici). In seguito alla **riduzione della sintesi dei neurotrasmettitori** (esaurimento delle riserve sinaptiche del neurotrasmettitore)

Meccanismi di tolleranza rapida (secondi-minuti):

Riduzione dell'affinità per l'agonista e riduzione della capacità del complesso agonista-recettore di attivare la proteina G: la fosforilazione del recettore su particolari aminoacidi intracellulari provoca diminuzione dell'affinità per il ligando. Inoltre, una proteina, la β -arrestina, si lega al recettore fosforilato impedendo l'interazione recettore-proteine G.

Il recettore può essere fosforilato da:

- una chinasi specifica (β ARK, *β -Adrenergic Receptor Kinase*), che fosforilizza solo il recettore occupato dall'agonista \Rightarrow è il legame agonista-recettore a innescare la desensitizzazione \Rightarrow **desensitizzazione omologa;**
- la fosforilazione del recettore può essere causata da altri trasmettitori, in grado di attivare PKA o PKC \Rightarrow **desensitizzazione eterologa.**

- **Down-regulation rapida.** Il recettore fosforilato, legato alla β -arrestina, viene 'internalizzato' con un processo di endocitosi \Rightarrow riduzione del numero di recettori sulla membrana. Il recettore internalizzato può essere defosforilato (da una fosfatasi) e ritornare sulla membrana (riciclo o turn-over) oppure essere degradato dalle proteasi.
- In ogni cellula vi è una quota di recettori internalizzati (pool intracellulare) che può ritornare sulla membrana in assenza di agonista.
- **Down-regulation tardiva.** Determina la riduzione a lungo termine dei recettori. E' causata da un aumento della degradazione del recettore e/o da una diminuzione della sua sintesi.

Distribuzione e funzione dei recettori α_1

Muscolatura Liscia Vasale

Arteriole e vene

Contrazione

Muscolatura Liscia Organi

Stomaco

Rilassamento

Intestino: Pareti

Rilassamento

Sfinteri

Contrazione

Tratto genito-urinario

Contrazione

Cuore

Contrazione

Occhio

Muscolo radiale dell'iride

Contrazione

Fegato

Glicogenolisi

Gluconeogenesi

Distribuzione e funzione dei Recettori α_2

TERMINALI NERVOSI

Catecolaminergici

Inibizione liberazione NA

Gangli intramurali dello stomaco

Inibizione liberazione ACh

Arteriole:

Coronarie, pelle, mucose renali

Contrazione

MUSCOLATURA LISCIA ORGANI

Stomaco

Rilassamento

Intestino

Rilassamento

RENE

Tubuli prossimali

Diminuzione escrezione Na^+ , k^+ , Cl^-

PANCREAS CELLULE β

Diminuzione secrezione insulina

PIASTRINE

Aggregazione

Distribuzione e funzione dei recettori β_1

CUORE

Nodo SA

aumento frequenza

Atrio

aumento della contrattilità

Nodo AV

aumento velocità di conduzione

Aumento automatismo

Fibre di Hiss-Purkinje

aumento velocità di conduzione

Aumento automatismo

Ventricolo

aumento contrattilità

aumento velocità di conduzione

Aumento automatismo

RENE

Apparato juxta glomerulare

Aumento della secrezione di renina

Distribuzione e funzione dei recettori β_2

VASI

Arteriole: Coronarie

Muscoli scheletrici

Polmonari

Renali

Gastrointestinali

Vasodilatazione

MUSCOLATURA SCHELETRICA

MUSCOLATURE LISCE ORGANI

Stomaco

Intestino

Bronchi

Tratto genito-urinario

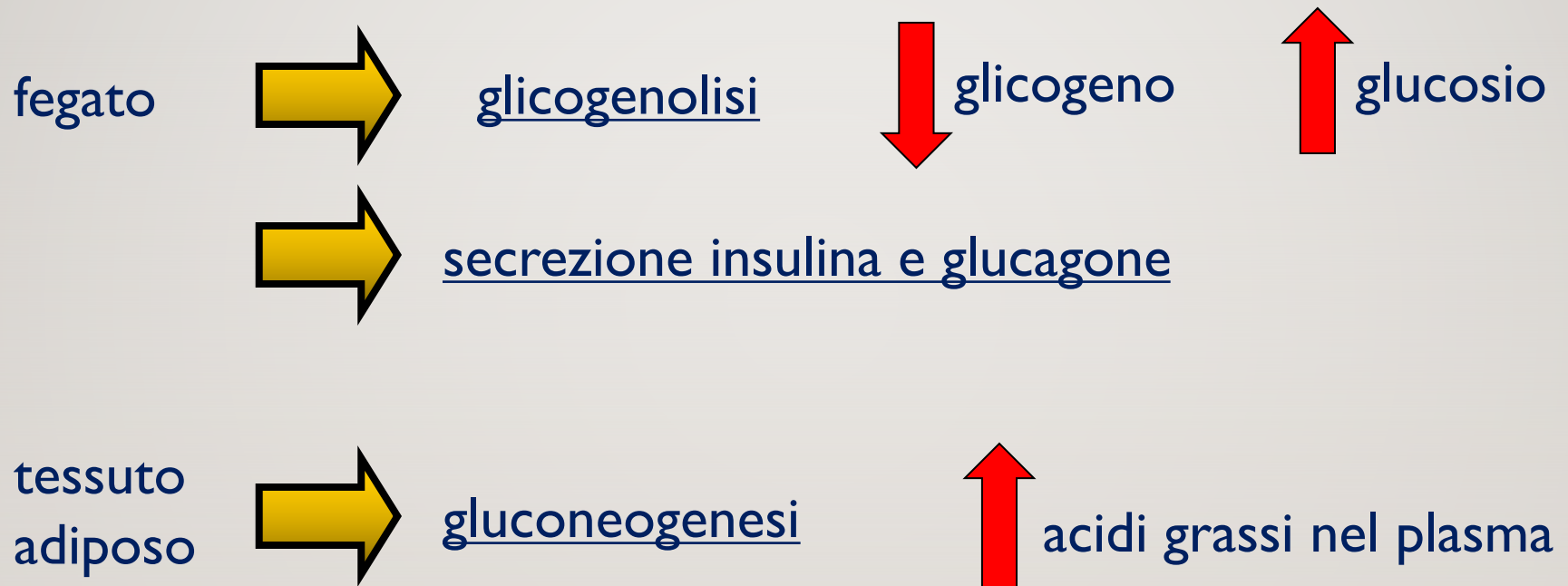
FEGATO

Glicogenolisi

rilassamento

Glicogenolisi e gluconeogenesi

effetti metabolici delle catecolamine



Agonisti adrenergici

$\alpha 1$

$\alpha 2$

$\beta 1$

$\beta 2$

adrenalina

noradrenalina

metossamina

isoprenalina

fenilefrina

clonidina

dobutamina

clenbuterolo

Farmaci simpaticomimetici(adrenomimetici adrenergici) ad azione diretta

Farmaci simpaticomimetici a struttura catecolica:

Dobutamina –Adrenalina e Noradrenalina

Farmaci simpaticomimetici a struttura non catecolica:

Fenilefrina, Clonidina, Clenbuterolo, Salbutamolo, Terbutalina

Adrenalina

- ❑ Fiale 1mg/ml \Rightarrow ADRENALINA®
- ❑ Catecolamina endogena agonista α e β adrenergico non selettivo
- ❑ Effetti cardiovascolari:
 - vasocostrittore arteriolare e venoso
 - azione inotropica e cronotropica positiva
 - $\uparrow\uparrow$ del consumo miocardico di ossigeno
 - $\uparrow\uparrow$ della pressione arteriosa sistolica e differenziale
 - $\uparrow\uparrow$ resistenze arteriose e venose polmonari
- ❑ Effetti polmonari: potente broncodilatatore
- ❑ Effetti metabolici: $\uparrow\uparrow$ glicemia, $\uparrow\uparrow$ consumo di ossigeno
- ❑ Effetto antagonista all'Istamina

Adrenalina

FARMACOCINETICA

- Emivita: 1-2 minuti
- Onset time: 1-2 minuti
- Durata d'azione: 2-5 minuti
- Risposta renale: 20-30 minuti
- Metabolismo: fegato (MAO e COMT)
- Eliminazione: renale

Adrenalina

INDICAZIONI D'IMPIEGO:

- Arresto cardiaco
- Anafilassi

CONTROINDICAZIONI:

Assolute:

- Ipersensibilità al farmaco

Relative:

- Ipertensione
- Ipertiroidismo
- Malattie vascolari occlusive
- Diabete mellito
- Feocromocitoma
- Uso di β bloccanti
- Gravidanza a termine

Noradrenalina

- ❑ Fiale 2 mg/ml ⇒ NORADRENALINA TARTRATO ®
- ❑ Agonista dei rec. α e β adrenergici

farmacocinetica

- Eliminazione: epatica
- Onset time e durata d'azione: 1-2 minuti

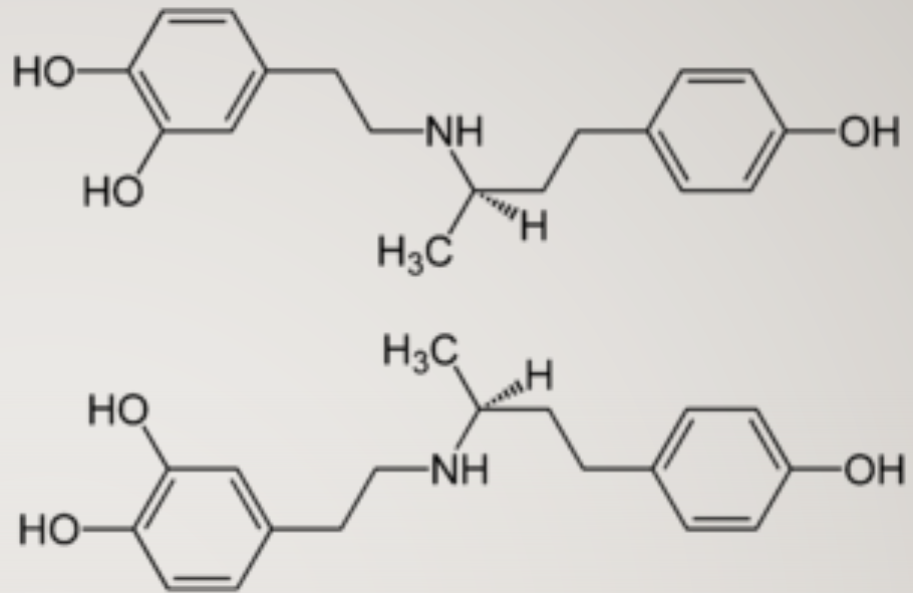
INDICAZIONI D'IMPIEGO:

- Shock cardiogeno
- Shock settico
- Arresto cardiaco

CONTROINDICAZIONI:

- Trombosi arteriosa
- Ipercapnia e/o ipossia grave

Dobutamina



Catecolamina sintetica (miscela racemica l'enantiomero (-) presenta attività α_1 e β_1 agonista, L'enantiomero (+) antagonista per gli α_1 e agonista β_1 (10 volte maggiore del (-)).

Agente simpaticomimetico sintetico selettivo sui recettori β_1 .

Ha potente attività inotropica positiva e lieve attività cronotropica positiva (la minor stimolazione della frequenza e quindi minor consumo di O₂ la rende più idonea della dopamina nel trattamento dell'insufficienza congestizia acuta grave).

Dobutamina

Farmacinetica

- Emivita: 2 minuti
- Onset time: 1-2 minuti
- Massima azione dopo la somministrazione: 10 minuti
- Durata azione: non superiore a 10 minuti
- Metabolismo: fegato ed in altri tessuti (COMT e glicuronazione per i 2/3 di una dose)
- Escrezione sotto forma di metaboliti urinari entro 48 ore

Farmaci simpaticomimetici a struttura non catecolica:

Fenilefrina, (Clonidina, Xilazina, Detomidina, Medetomidina Clenbuterolo, Salbutamolo, Terbutalina)

Fenilefrina: agonista alfa1. Ha durata d'azione più prolungata rispetto alle catecolamine,

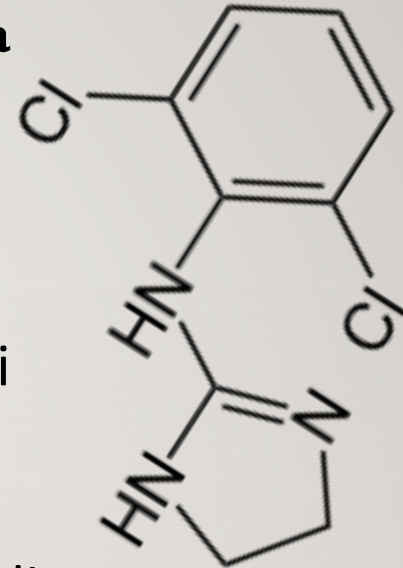
perché priva di un gruppo –OH in posizione 4 dell'anello benzenico, condizione che limita gli effetti dell'enzima catecolo-O-metil-transferasi e anche la potenza del farmaco. Per questo la fenilefrina ha effetti più prolungati nel tempo ma meno potenti di quelli dell'adrenalina, a cui è strutturalmente correlata.

Se somministrata per via parenterale, l'effetto farmacologico principale è l'aumento di pressione sistemica provocato da un'intensa vasocostrizione. La somministrazione endovena può provocare bradicardia riflessa (per riportare la pressione a valori normali)

Principale uso: decongestionante per uso topico
midriatico in oftalmologia



Farmaci simpaticomimetici a struttura non catecolica: Fenilefrina, (**Clonidina**, Xilazina, Detomidina, Medetomidina Clenbuterolo, Salbutamolo, Terbutalina)



α_2 agonista impiegato nella terapia dell'ipertensione arteriosa.

Azione legata alla interazione con i recettori α_2 postsinaptici localizzati nei centri di controllo cardiovascolare del SNC (nucleo del tratto solitario).

La loro attivazione sopprime il tono simpatico, prevale quindi il tono parasimpatico determinando ipotensione e bradicardia.

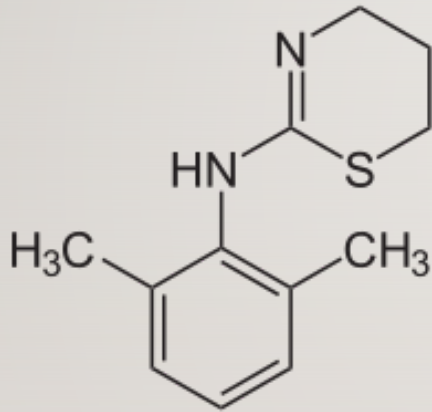
La somministrazione endovenosa determina in una prima fase ipertensione transitoria (α_1 e α_2 postinaptici).

L'attivazione dei recettori α_2 presinaptici centrali è responsabile delle proprietà sedative della clonidina e della

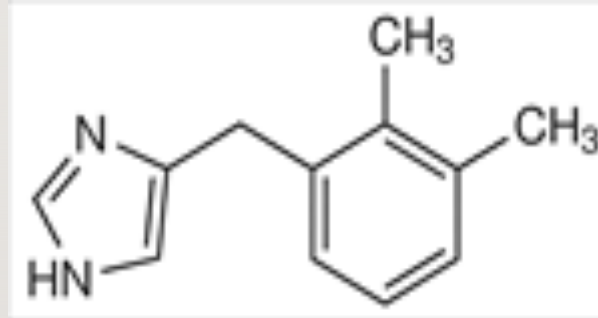
Xilazina, Detomidina, Medetomidina.

Farmaci simpaticomimetici a struttura non catecolica: Fenilefrina, (Clonidina, **Xilazina**, **Detomidina**, **Medetomidina** Clenbuterolo, Salbutamolo, Terbutalina)

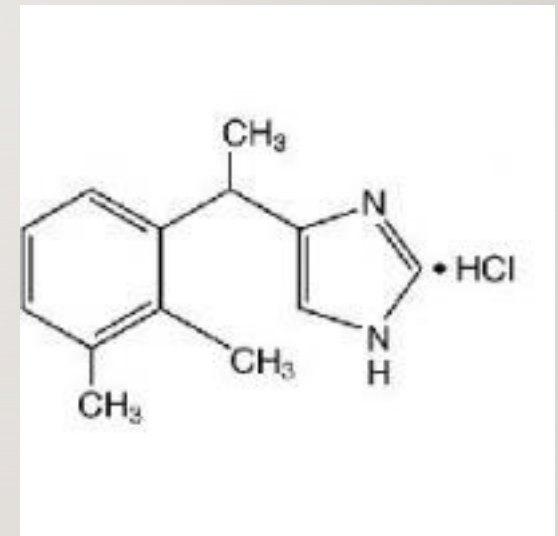
Xilazina



Detomidina



Medetomidina

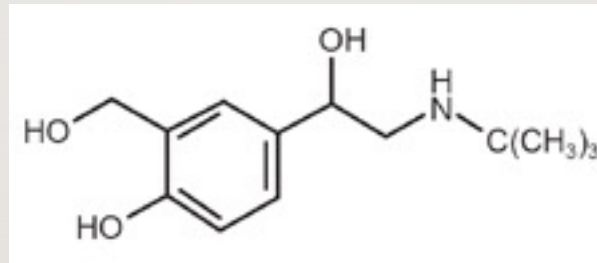
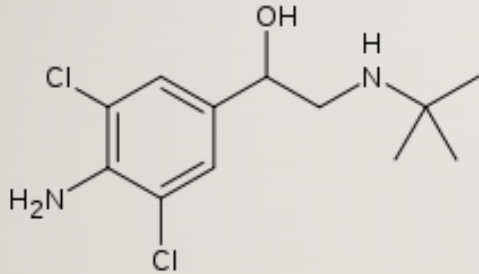


Impiegati in Medicina Veterinaria come SEDATIVI, ANALGESISI

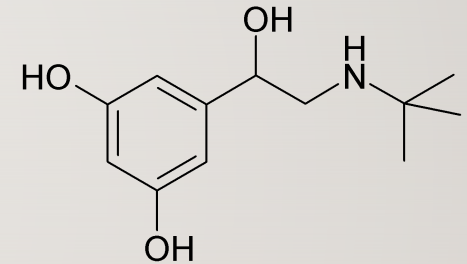
Farmaci simpaticomimetici a struttura non catecolica: Fenilefrina, (Clonidina, Xilazina, Detomidina, Medetomidina **Clenbuterolo,** **Salbutamolo, Terbutalina**)

Salbutamolo,

Clenbuterolo



Terbutalina



Sono simpaticomimetici agonisti selettivi recettore β_2 .

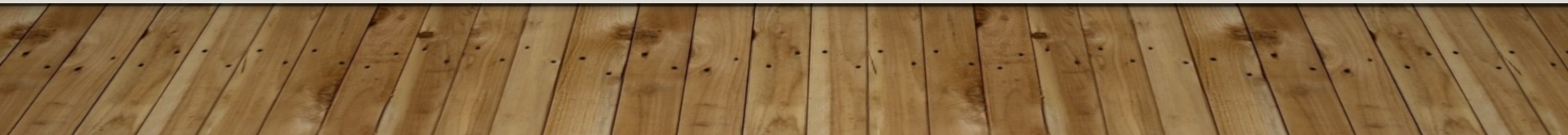
Rispetto alle catecolamine classiche (isoprenalina) sono ridotti gli effetti collaterali indesiderati legati all'attivazione dei recettori β_1 cardiaci.

Farmaci simpaticomimetici a struttura non catecolica: Fenilefrina, (Clonidina, Xilazina, Detomidina, Medetomidina **Clenbuterolo,** **Salbutamolo, Terbutalina**)

In medicina veterinaria il clenbuterolo trova impegno in numerose patologie dell'apparato polmonare del cavallo (malattia polmonare ostruttiva cronica COPD). Come tocolitico nel bovino.

Nella muscolatura striata sono presenti recettori β_2 la cui attivazione promuove un effetto che indirizza il metabolismo dei principi attivi assunti con la dieta verso la sintesi proteica muscolare piuttosto che verso la sintesi di grasso di deposito.

Questo effetto è coadiuvato dalla vasodilatazione β_2 mediata. Tale effetto si consegue con trattamenti cronici e dosaggi 10 – 20 volte a quelle impiegate per il trattamento terapeutico.

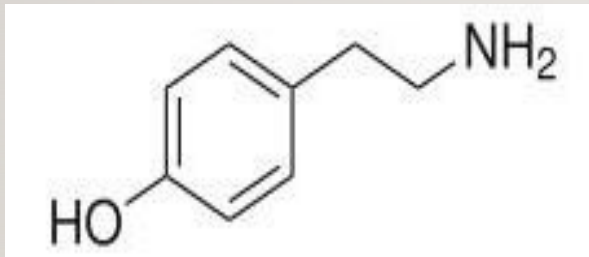


Farmaci simpaticomimetici ad azione indiretta

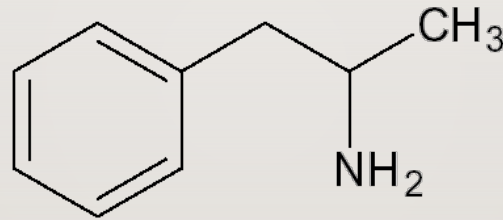
Farmaci che per la loro somiglianza alle catecolamine endogene, penetrano all'interno del terminale nervoso utilizzando l'*uptake1 (ad alta affinità)* si localizzano nelle vescicole determinando l'estrusione della NA .

Tiramina, anfetamina, efedrina, fenilpropanolamina; cocaina e antidepressivi triciclici (Farmaci che modulano i meccanismi di interruzione del segnale)

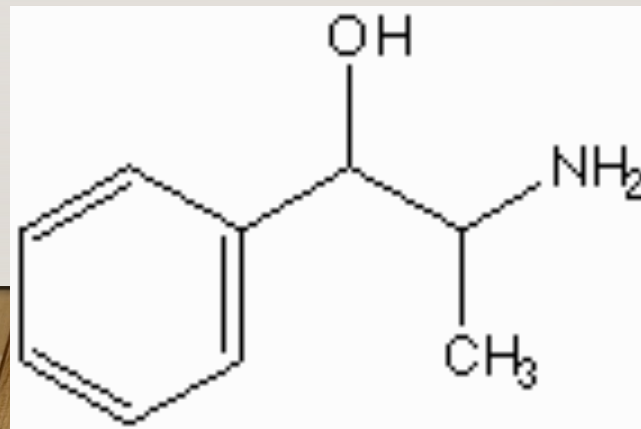
Tiramina



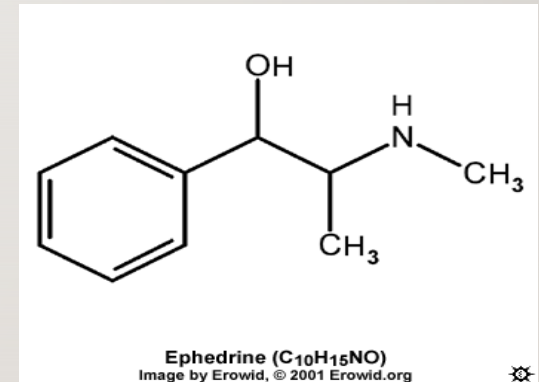
Anfetamina



Fenilpropanolamina

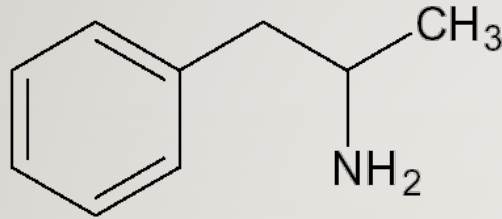


Efedrina

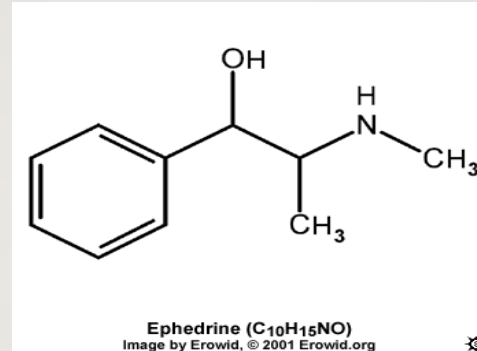


Farmaci simpaticomimetici ad azione indiretta

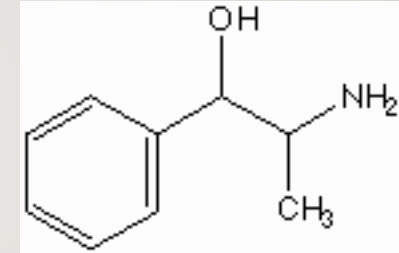
Anfetamina



Efedrina



Fenilpropanolamina



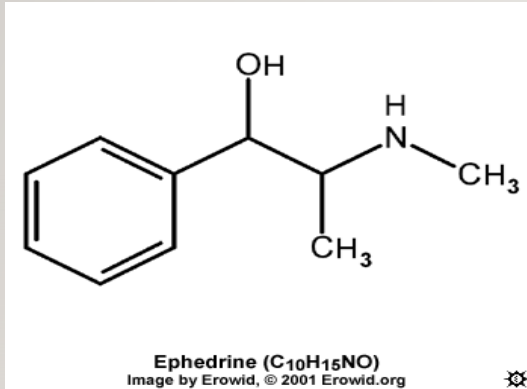
L'anfetamina è un potente liberatore di noradrenalina dalle fibre nervose Noradrenergiche del SNA e grazie alla presenza del metile che lo rende liposolubile questo effetto è particolarmente pronunciato nel SNC.

Nel SNC provoca la liberazione di ammine endogene quali dopamina e 5-HT
L'anfetamina inoltre limita l'*uptake 1* della NA nel terminale assonico potenziandone ulteriormente gli effetti.

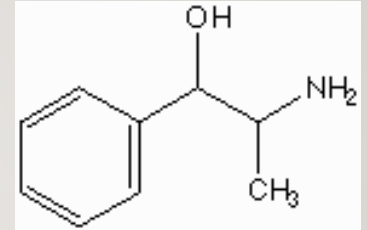
In veterinaria uso limitato.

Farmaci simpaticomimetici ad azione mista

Efedrina



Fenilpropanolamina



-Efedrina: è un principio attivo simpatico mimetico prodotto da diverse piante del genere Ephedra. Il meccanismo di azione dell'efedrina viene definito misto perché comporta sia la liberazione della noradrenalina (azione predominante) dalle fibre simpatiche, sia una diretta attivazione recettoriale α e β non selettiva. L'efedrina viene assorbita dal tratto gastroenterico e ciò permette la somministrazione per via orale. La scarsa sensibilità all'azione delle monoaminossidasi (MAO) e la totale resistenza alle catecol-O-metiltransferasi (COMT) permettono effetti di lunga durata, che sono principalmente l'aumento della pressione sistemica per vasocostrizione e stimolazione cardiaca, broncodilatazione β_2 mediata e costrizione dello sfintere della vescica urinaria. In medicina veterinaria viene impiegata, raramente, nel trattamento delle sindromi bronco ostruttive e come decongestionante delle mucose.

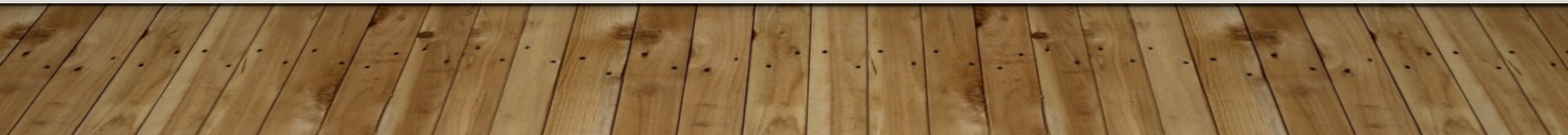
Farmaci che modulano i meccanismi di interruzione del segnale

Farmaci in grado di modulare la funzione neuronale adrenergica interferendo con i meccanismi catabolici e di ricaptazione. Azione che si manifesta con potenziamento e prolungamento degli effetti delle monoamine.

Antidepressivi triciclici: Doxepina, Iprindolo, imipramina amitriptilina ecc

Cocaina

Inibitori delle MAO (per azione sulla Na⁺K⁺ ATPasi) :
Iproniazide, Isoniazide ecc.



Farmaci simpaticolitici recettoriali e neuronali

I farmaci che bloccano o inibiscono gli effetti delle ammine simpaticomimetiche si dividono in due gruppi:

a) Farmaci antagonisti dei recettori adrenergici o simpaticolitici

Antagonisti dei recettori α

Antagonisti dei recettori β

b) Farmaci agenti di blocco neuronale adrenergico o antiadrenergici

Antagonisti adrenergici

$\alpha 1$

$\alpha 2$

$\beta 1$

$\beta 2$

labetololo

fenossibenzamina

propranololo

prazosina

yoimbina

atenololo

butoxamina

Farmaci antagonisti dei recettori α -adrenergici

I farmaci antagonisti dei recettori α -adrenergici sono strutturalmente molto eterogenei le principali classi chimiche sono:

Antagonisti α -adrenergici non selettivi (**fenossibenzamina**)

Antagonisti α_1 -adrenergici selettivo (**prazosina**)

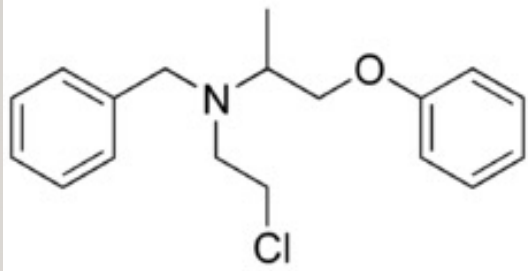
Antagonisti α_2 -adrenergici selettivo (**Yoimbina**)

Altri farmaci con effetti α -adrenergico antagonisti (**clorpromazina e aloperidolo**)

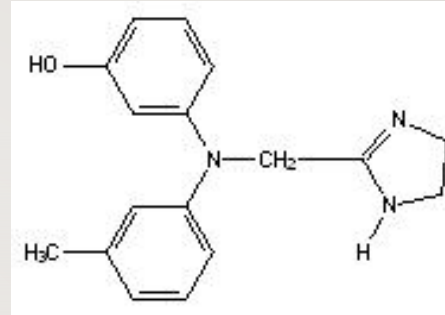
Farmaci antagonisti dei recettori α -adrenergici

Antagonisti α -adrenergici non selettivi

Fenossibenzamina



Fentolamina



La **fenossibenzamina** è una aloalchilamina (derivato imidazolinico) che promuove effetti di blocco α_1 - e α_2 - adrenergici. Inoltre ha attività anticolinergica ed antiserotoninergiche. Gli effetti sono di lunga durata – legame covalente.

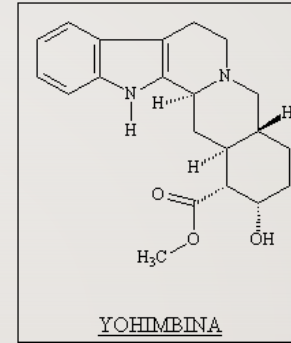
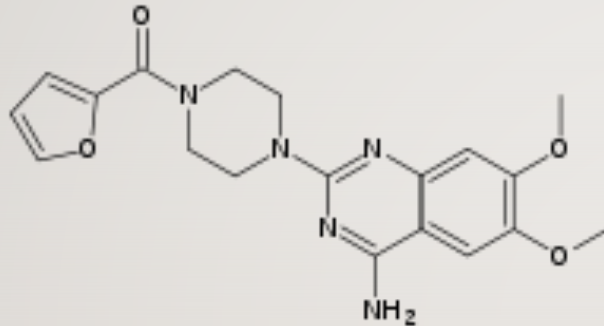
La **fentolamina** è un imidazolina ad attività più selettiva verso i recettori α -adrenergici, l'azione è di tipo competitivo-reversibile. Effetti di breve durata. L'effetto farmacologico più importante è l'ipotensione sistemica (blocco dei recettori adrenergici vasali).

La fenossibenzamina è impiegata nel cane e nel gatto per ridurre il tono della muscolatura dell'uretra e nel cavallo per ridurre lo spasmo α mediato nel corso della laminite acuta

Farmaci antagonisti dei recettori α -adrenergici

Antagonisti α_1 – adrenergici selettivo (prazosina)

Antagonisti α_2 – adrenergici selettivo (Yoimbina)



La prazosina è un derivato piperazonil chinazoline di elevata selettività vs gli α_1 - recettori e provoca intensa vasodilatazione e ipotensione. L'aumento della frequenza e della gittata cardiaca sono meno imponenti degli antagonisti non selettivi. Impiegato nel trattamento dell'ipertensione sistemica e dell'insufficienza congestizia.

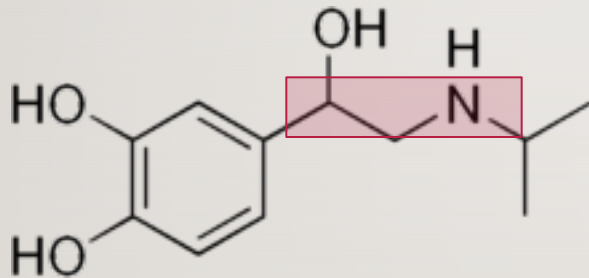
La yoimbina è un alcaloide naturale ricavata dall'albero *Pausinystalia yohimbe* (Fam. *Rubiaceae*), particolarmente diffuso nelle regioni dell'Africa occidentale. (burundanga) α_2 selettivo competitivo, efficace nell'antagonizzare gli effetti centrali e periferici della xilazina.

Farmaci antagonisti dei recettori β -adrenergici

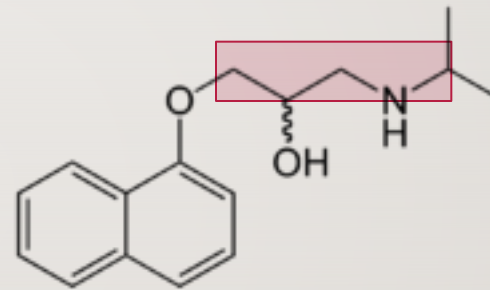
Farmaci capaci di antagonizzare, in modo competitivo, il legame delle catecolamine endogene con i recettori β adrenergici.

Sono molecole caratterizzati dall'aver una struttura chimica simile alla **isoprenalina** - Agonista β non selettivo.

Isoprenalina



Propranololo



Propranololo – Antagonista selettivo per i recettori β , privo di selettività nei confronti delle differenti popolazioni β_1 e β_2 recettoriali.

Le modifiche chimiche effettuate intorno alla struttura “attiva β ” ha permesso di ottenere farmaci:

Antagonisti selettivi β_1 – **metoprololo**, **atenololo**.

Antagonisti non selettivi con capacità di bloccare recettori α . **labetololo**

Con residua attività simpatico mimetica –agonisti parziali - **pindololo**

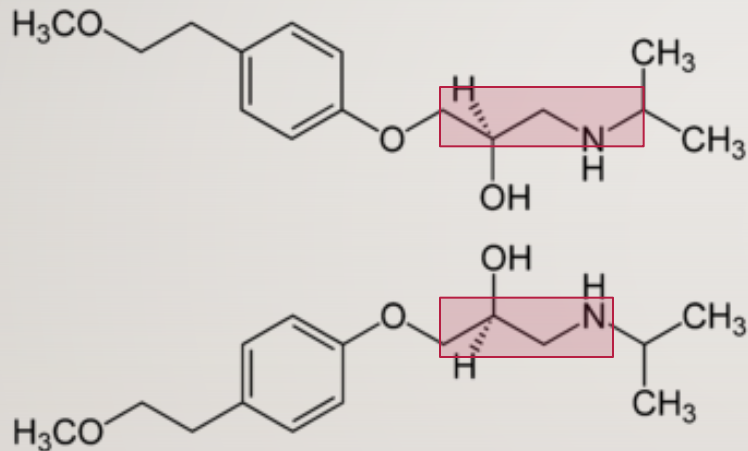
Farmaci antagonisti dei recettori β -adrenergici

Antagonisti selettivi β_1 – metoprololo, atenololo.

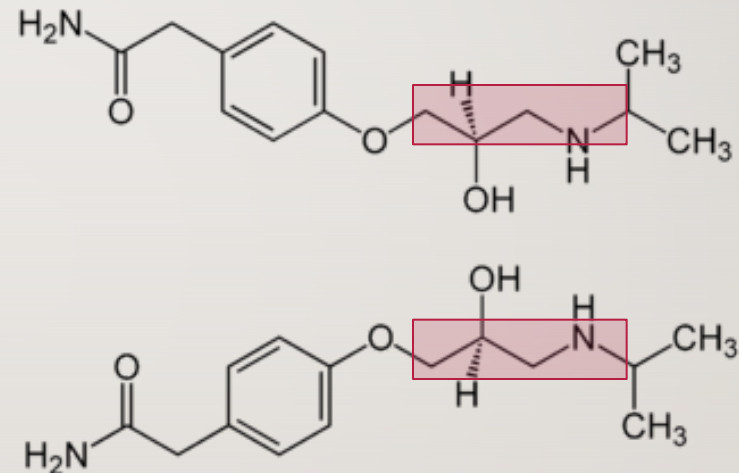
Antagonisti non selettivi con capacità di bloccare recettori α . labetalolo

Con residua attività simpatico mimetica –agonisti parziali - pindololo

metoprololo



atenololo



Gli effetti più importanti sono riconducibili al blocco dei recettori β_1 cardiaci, con conseguente riduzione della forza di contrazione, della gittata e della frequenza. Effetti evidenti soprattutto nei soggetti con simpatico attivato (attività fisica, stress o patologie come l'ipertensione e l'ischemia miocardica).

Farmaci antagonisti dei recettori β -adrenergici

Antagonisti selettivi β_1 – metoprololo, atenololo.

Antagonisti non selettivi con capacità di bloccare recettori α . labetololo

Con residua attività simpatico mimetica –agonisti parziali - pindololo

I farmaci di blocco hanno anche effetti sul ritmo e sull'automatismo del cuore:

Riducono la frequenza di scarica del nodo del seno;

Diminuiscono la velocità di depolarizzazione di focolai ectopici di eccitazione;

Rallentano la conduzione atriale e la conduzione atrio-ventricolare;

Aumentano il periodo refrattario del nodo atrio-ventricolare.

Sul sistema vascolare, il propranololo, determina un iniziale innalzamento delle resistenze periferiche per vasocostrizione riflessa α -mediata.

Effetto che non è accompagnato da un"ovvio" aumento della pressione sistemica:

Blocco dei recettori β_1 cardiaci;

Probabile effetto inibitorio sugli autorecettori β_2 presinaptici (centrali e periferici);

Riduzione della produzione di renina β -mediata (cellule justaglomerulari rene).

Farmaci antagonisti dei recettori β -adrenergici

Antagonisti selettivi β_1 – **metoprololo**, **atenololo**.

Antagonisti non selettivi con capacità di bloccare recettori α . **labetololo**

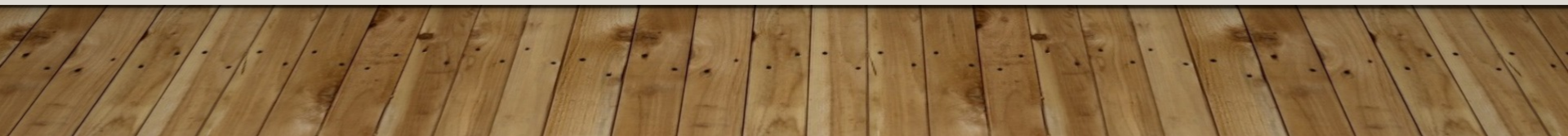
Con residua attività simpatico mimetica –agonisti parziali - **pindololo**

In medicina veterinaria Il **propranololo** viene impiegato per il trattamento dell'ipertensione associata al feocromocitoma (tumore cellule cromaffini midollare surrene).

L'**atenololo** ed il **metoprololo** sono impiegati nel trattamento di patologie Broncopolmonari di varia natura.

Nel gatto l'**atenololo** è impiegato nelle aritmie sopraventricolari.

Il **carazololo** antagonista β -adrenergici impiegato nel suino nella gestione dello stress da trasporto e per facilitare il parto e l'espulsione della placenta (blocco dell'effetto tocolitico β_2 mediato).



Farmaci di blocco neuronale adrenergico o antiadrenergici.

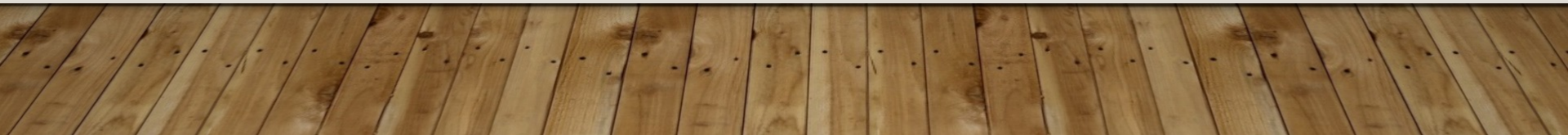
Sono definiti antiadrenergici quei farmaci capaci di bloccare le attività delle sinapsi adrenergiche.

I meccanismi con cui avvengono queste interruzioni possono essere diversi ma il risultato finale è l'interruzione della liberazione di neurotrasmettitori nello spazio sinaptico.

Reserpina (impiegata in passato nei cavalli- blocca l'entrata della NA all'interno delle vescicole per interferenza sul meccanismo di Mg e ATP dipendente)

Guanetidina (entra nelle sinapsi tramite uptake1 si concentra nelle vescicole e stabilizza le membrane impedendo l'esocitosi)

Bretilio (determina la deplezione del neurotrasmettitore)

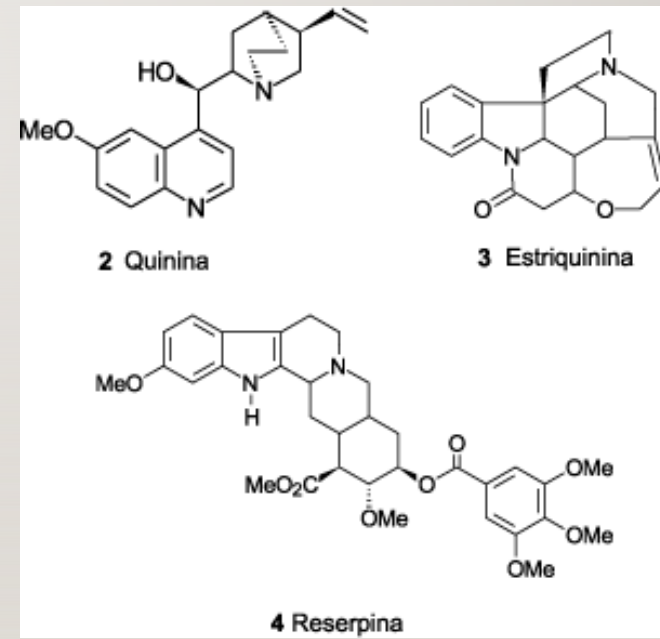


Farmaci di blocco neuronale adrenergico o antiadrenergici.

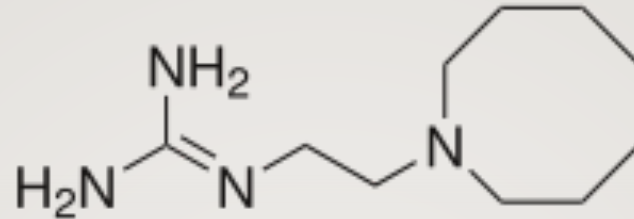
La **reserpina** è un alcaloide estratto dalla *Rauwolfia serpentina*, usato in passato per

trattare soggetti con disturbi mentali. In veterinaria per sedare cavalli “nevrili”.

La reserpina blocca il trasporto della noradrenalina all’interno delle vescicole interferendo con il trasporto Mg^{++} e ATP dipendente con accumulo in sede citoplasmatica di NA.



Farmaci di blocco neuronale adrenergico o antiadrenergici.



guanetidina

La **guanetidina** è il prototipo dei farmaci che inibiscono l'attività dei Neuroni adrenergici postgangliari periferici.

Non presenta effetti centrali non attraversando la barriera ematoencefalica.

La guanetidina entra nel bottone simpatico con lo stesso meccanismo di uptake della NA si concentra nelle vescicole e si sostituisce ad essa.

Per un meccanismo di stabilizzazione delle membrane ne impedisce la Liberazione nello spazio sinaptico (simile ad un'azione anestetica locale).