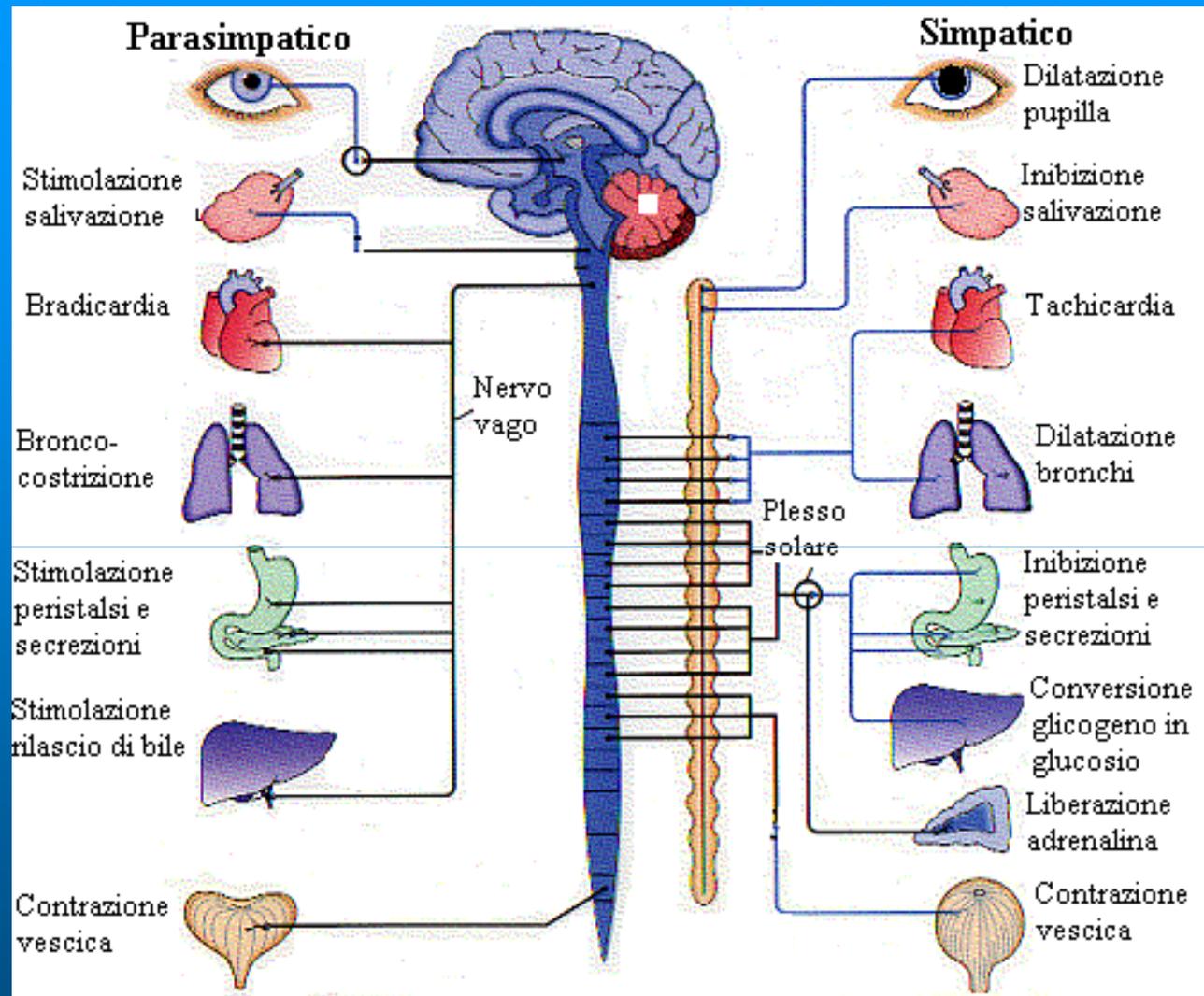


FARMACOLOGIA DEL SISTEMA NERVOSO AUTONOMO SIMPATICO

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)

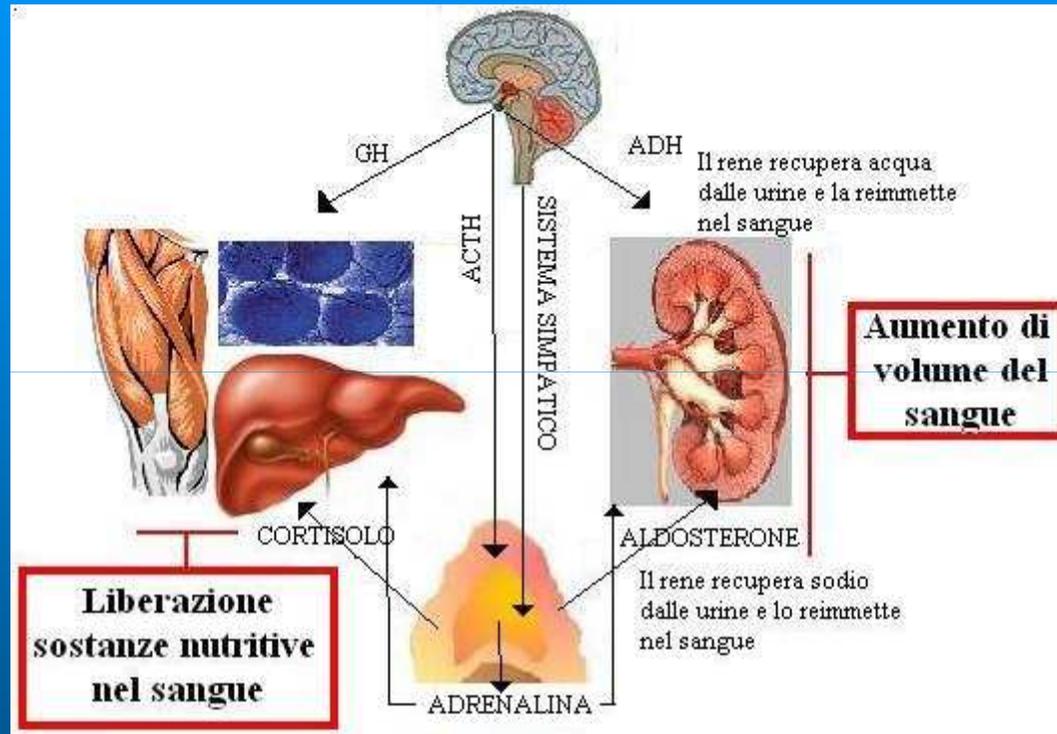
4- riduzione perdite di sangue da ferite: vasocostrizione cutanea

5- aumento aggressività e reattività

6- midriasi (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

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

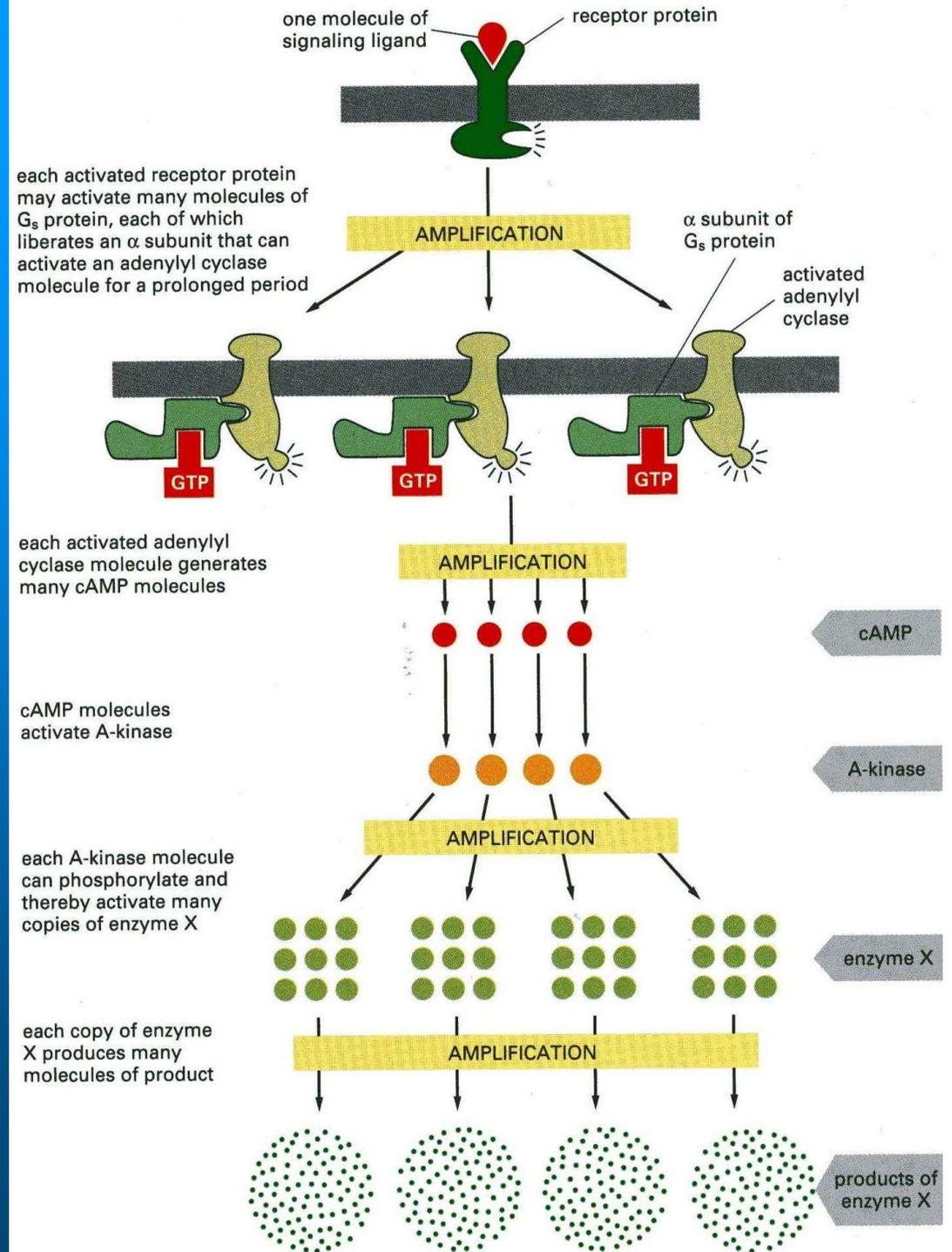
Table 5-1. RESPONSES OF EFFECTOR ORGANS TO AUTONOMIC NERVE IMPULSES

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 recettori per l'adrenalina sono GPCR che producono secondi messaggeri

Recettore per	Proteina G	Effettore	Recettore per	Proteina G	Effettore
Neurotrasmettitori:					
Catecolamine			Ormone di rilascio del TSH (TRH)	G _q	↑ Fosfolipasi C
Adrenergico β ₁	G _s	↑ Adenilato ciclasi ↑ Canali al Ca ²⁺	Fattore di rilascio dell'ACTH (CRF)	G _s	↑ Adenilato ciclasi
Adrenergico β ₂ , β ₃	G _s	↑ Adenilato ciclasi	Somatostatina	G _i /G _o	↓ Adenilato ciclasi ↑ Canali al K ⁺ ↓ Canali al Ca ²⁺
Adrenergico α ₁	G _q	↑ Fosfolipasi C			
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 PGI 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

I secondi
messaggeri
rappresentano un
sistema di
amplificazione del
messaggio del
neurotrasmettitore



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 per le catecolamine

In base alle risposte ai farmaci, alla distribuzione nei tessuti e alle caratteristiche di struttura, i recettori per le catecolamine si distinguono in

Recettori alfa

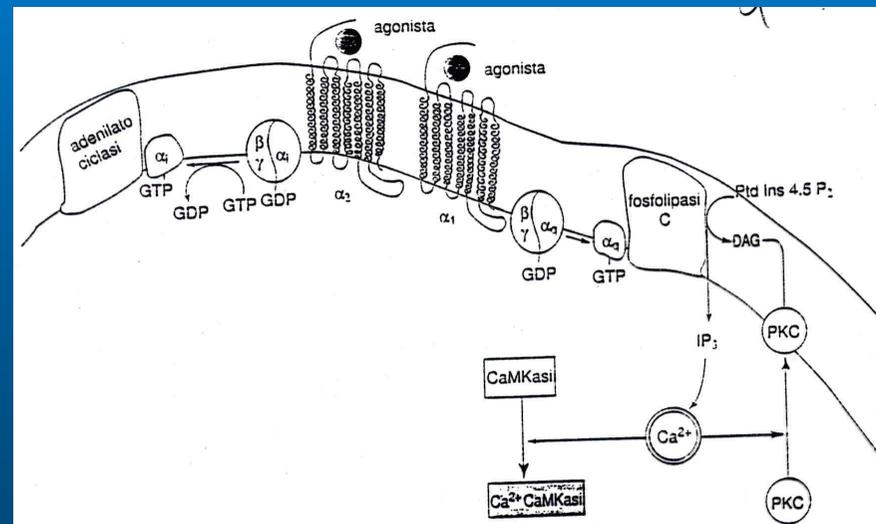
Recettori beta

I recettori adrenergici alfa

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

Recettori alfa2: inibiscono produzione cAMP

Da ricordare: i recettori alfa sono responsabili della vasocostrizione indotta dalle catecolamine in diversi tessuti



I recettori adrenergici beta

Recettori beta 1, beta 2 e beta 3

Tutti stimolano la produzione di cAMP che fa rilassare le cellule muscolari lisce

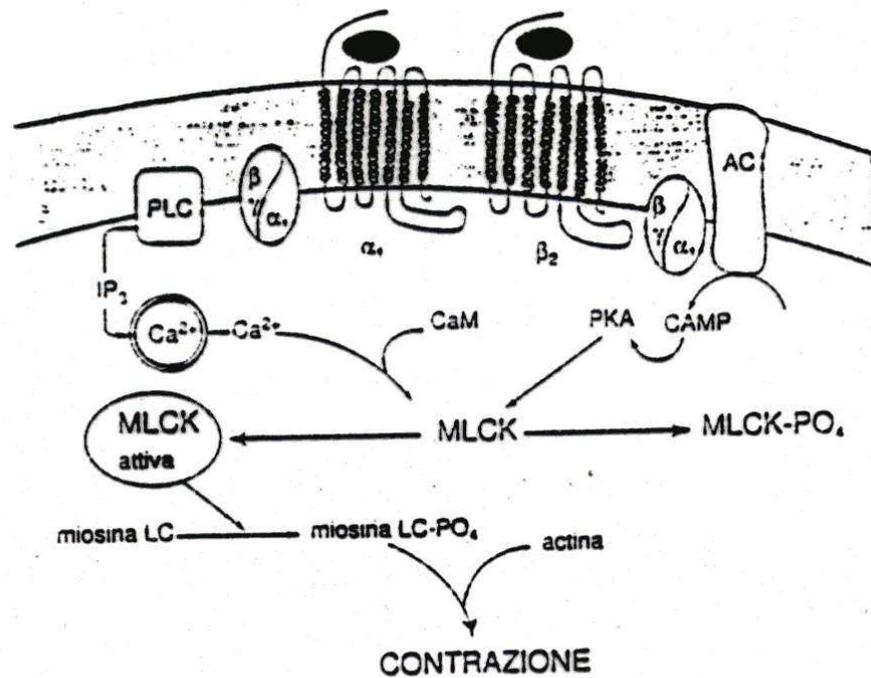
Distribuzione

I recettori beta del cuore sono solo beta 1

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

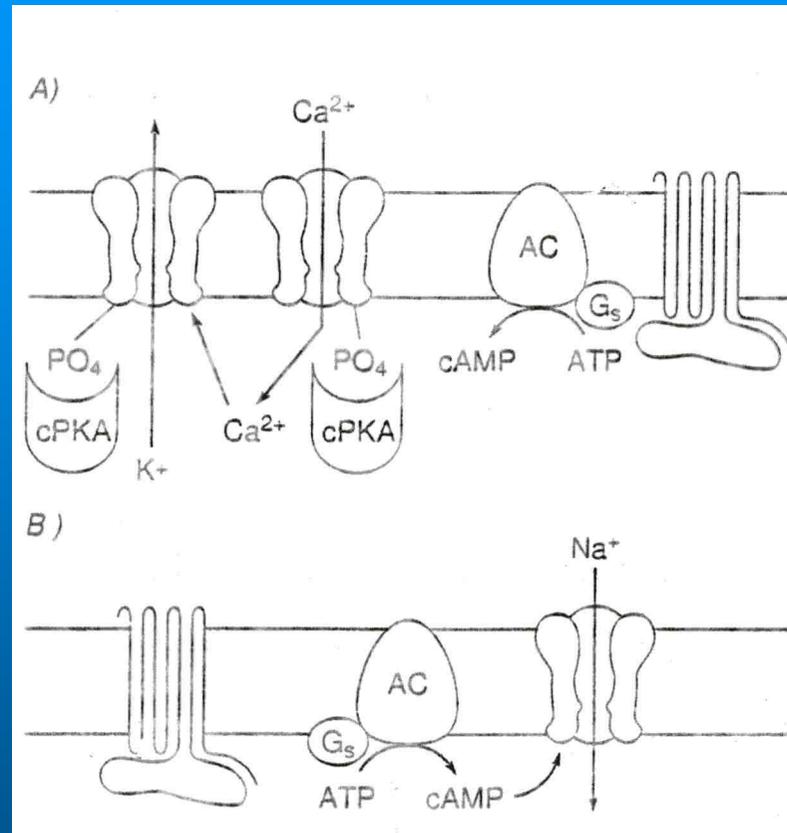
I recettori alfa fanno aumentare la concentrazione intracellulare di Ca^{++} :

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^{2+} 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

Farmaci attivi sui recettori adrenergici

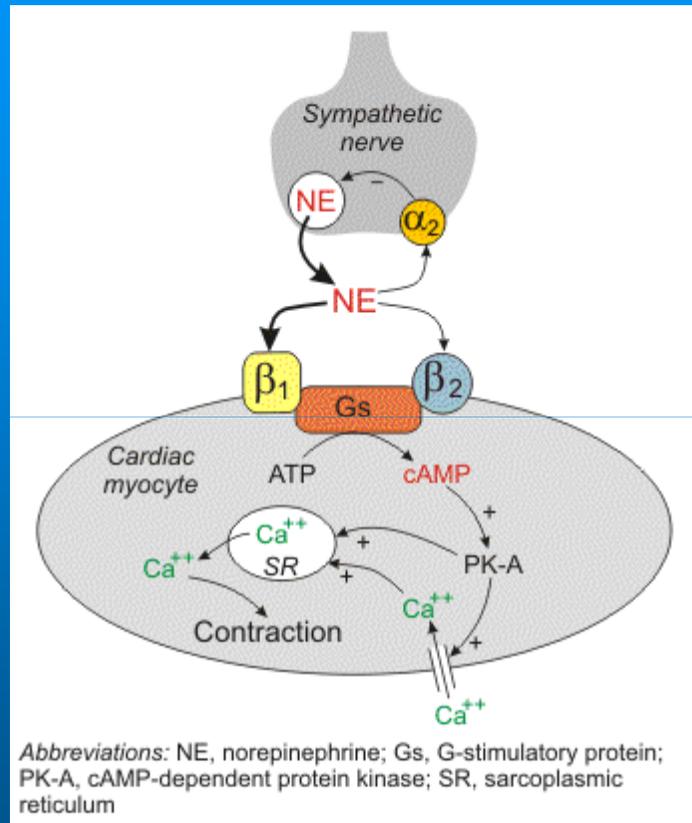
- Simpatico-mimetici diretti
- Simpatico mimetici indiretti (non sono agonisti recettoriali)
- Agonisti non selettivi
- Agonisti beta 2

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

Farmaci attivi sui recettori adrenergici di interesse per il doping

- Solo i farmaci attivi sui recettori beta sono di interesse per lo sport
- I farmaci agonisti beta sono interessanti per gli effetti broncodilatatore e ino/cronotropo
- I farmaci antagonisti sono interessanti perché riducono i tremori

Beta bloccanti



Antagonisti dei recettori beta per le catecolamine

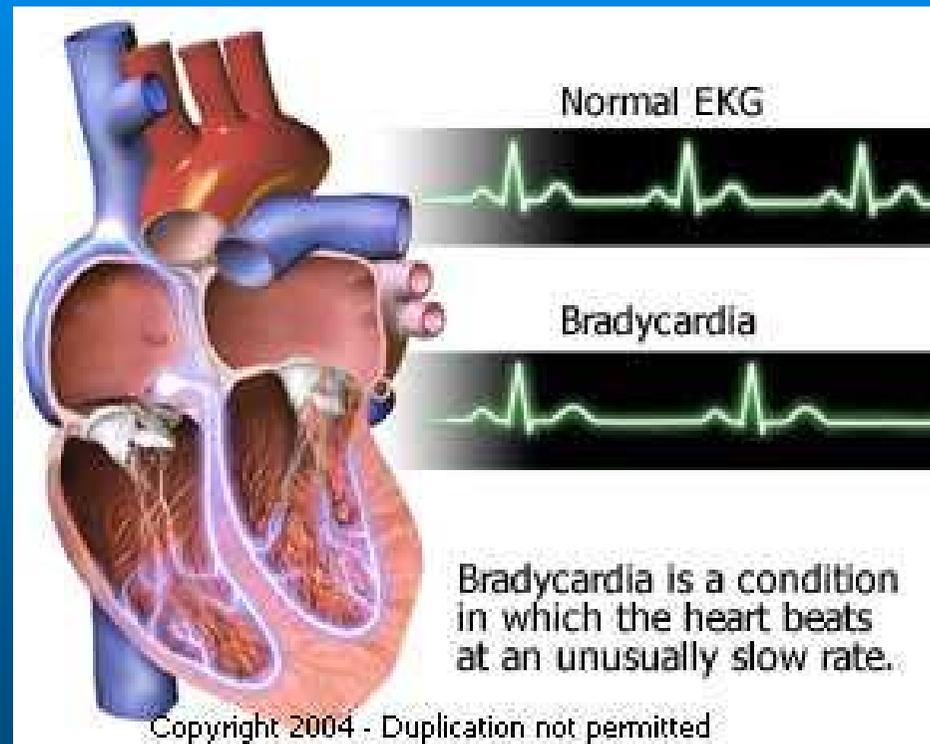
Beta-Blockers

Cardiac effects

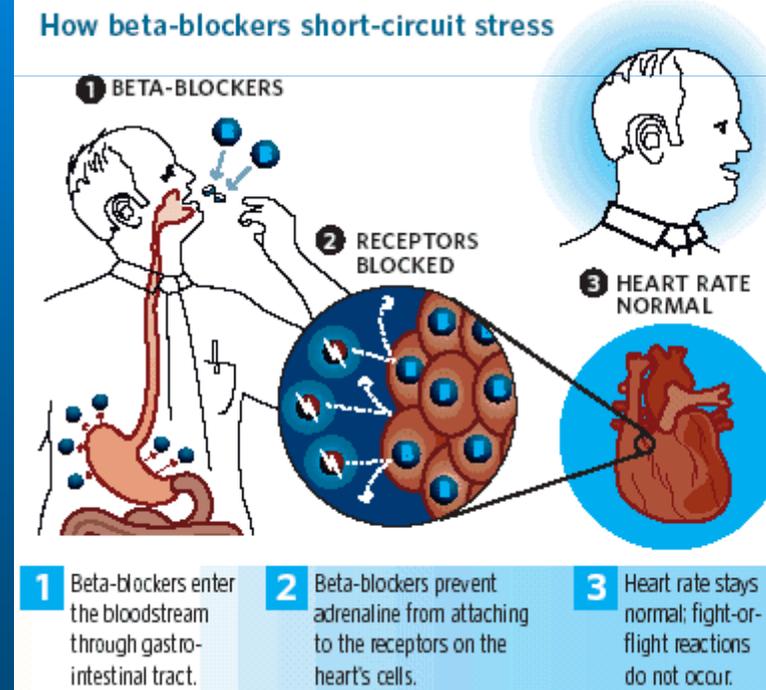
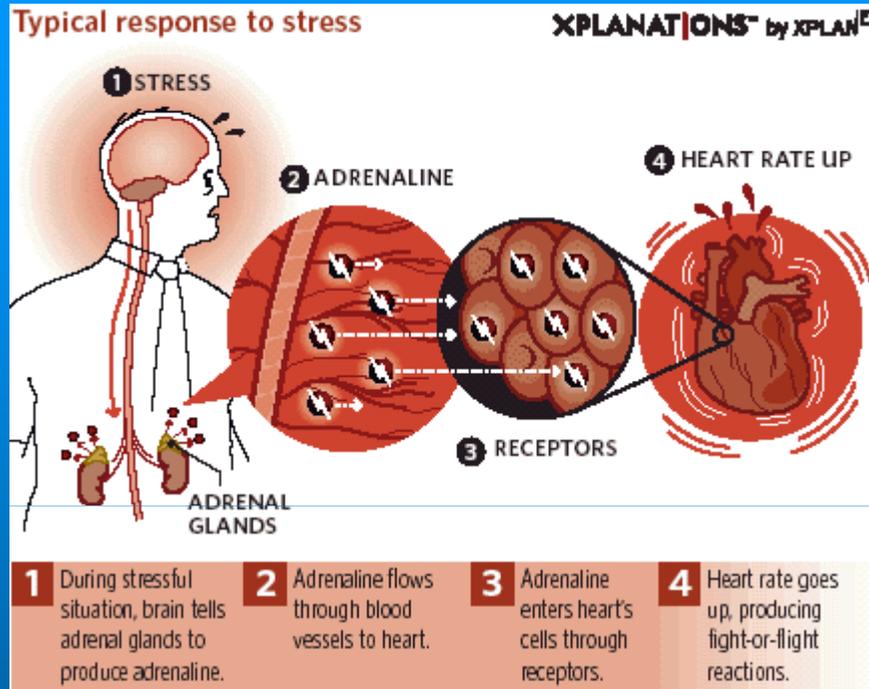
- Decrease contractility
(*negative inotropy*)
- Decrease relaxation rate
(*negative lusitropy*)
- Decrease heart rate
(*negative chronotropy*)
- Decrease conduction velocity
(*negative dromotropy*)

Vascular effects

- Smooth muscle contraction
(*mild vasoconstriction*)

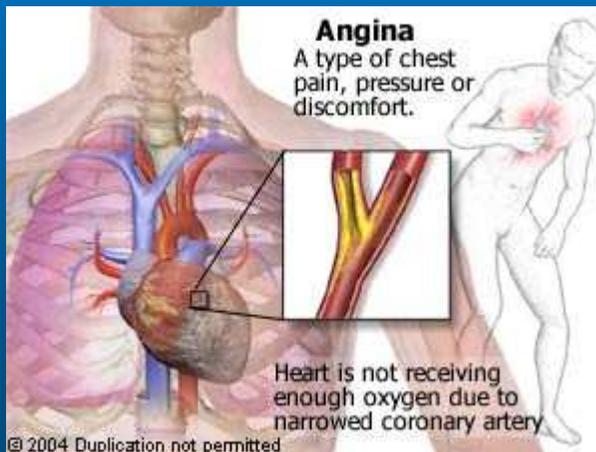
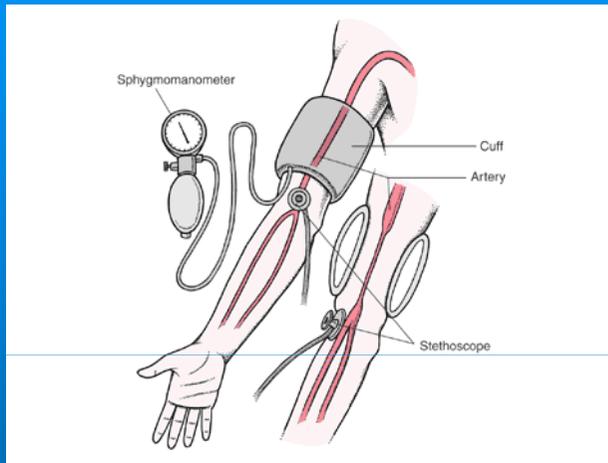


Uso dei farmaci beta-bloccanti



Uso dei farmaci beta-bloccanti

Iipertensione



Summary Table of Inderal Oral Dosage - Adults
(in divided daily doses)

	Min/day	Max/day
Hypertension	160mg	640mg
Angina pectoris	80mg	480mg
Arrhythmias	30mg	240mg
Migraine	80mg	240mg
Tremor	40mg	160mg
Anxiety	80mg	160mg
Anxiety Tachycardia	30mg	160mg
Thyrotoxicosis	30mg	160mg
Cardiomyopathy	30mg	160mg
Phaeochromocytoma	60mg (pre op) 30mg (maintenance)	60mg 30mg
Post-infarction	160mg	160mg

PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE DEI β -BLOCCANTI

Non selettivi

- Propranololo
- Nadololo
- Timololo
- Pindololo
- Labetololo (α 1-antag)

β 1-selettivi

- Metoprololo
- Atenololo
- Esmololo
- Acebutolo

β -BLOCCANTI

Effetti non desiderati

- Riduzione del flusso renale
- Asma
- Blocco AV

Controindicazioni

- Asma
- Insufficienza cardiaca congestizia
- Anomalie AV o SA
- Diabete insulino-dipendente
- Tossicità: sindrome da astinenza

Farmaci utilizzati in certe discipline

- Beta-bloccanti
 - Anti-tremore, effetto ansiolitico
 - Arcieri, ginnasti, automobilisti, ecc.
 - Effetti negativi sulla resistenza fisica
 - Reazioni avverse: depressione, broncospasmo, fatica