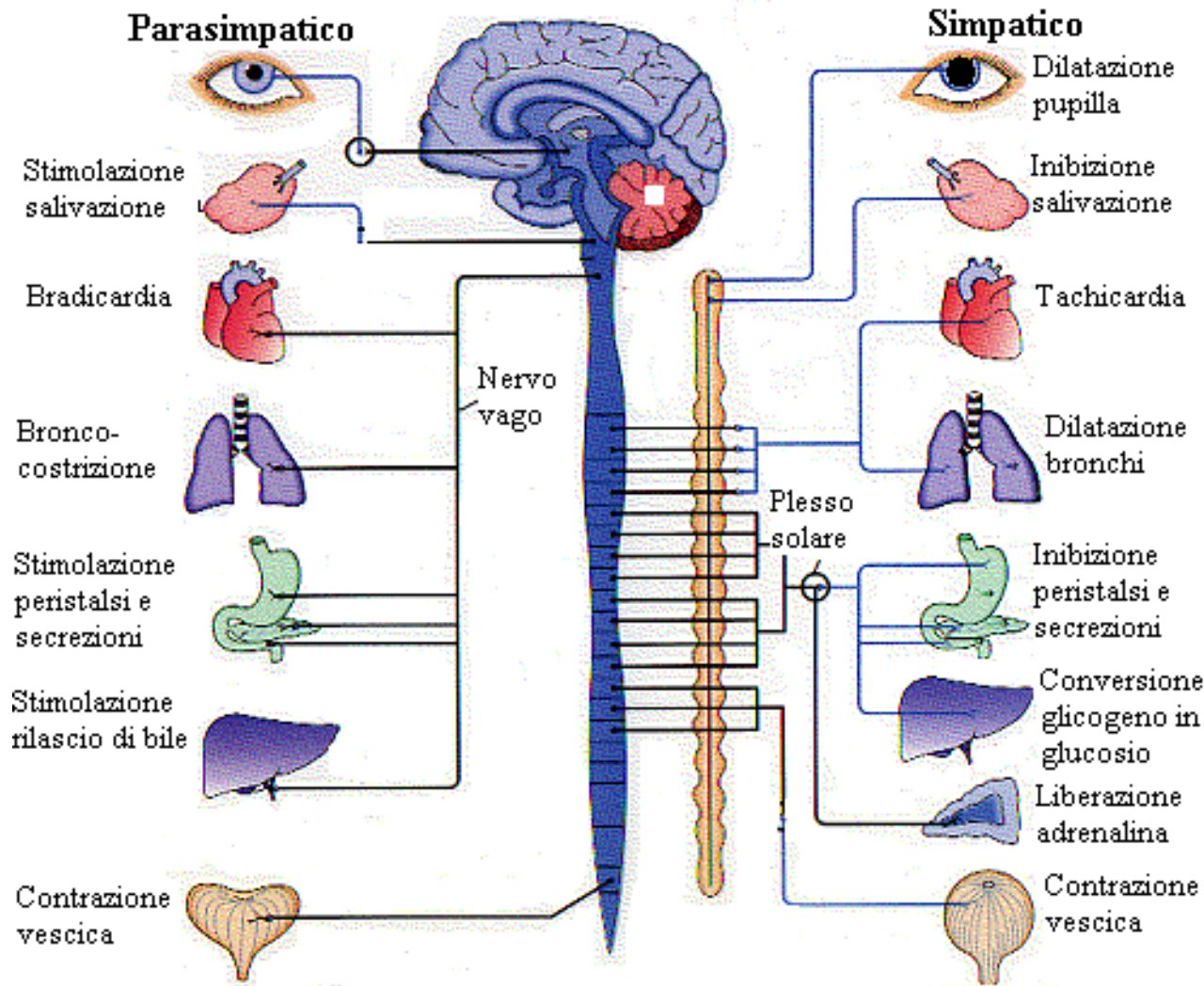




C. CHIAMULERA
Università degli Studi di Verona

Corso di
“Farmacologia”
FARMACI DEL SISTEMA NERVOSO AUTONOMO E
CORTISONICI

Capitolo 9 e 18 Conforti (Sorbona ed.)



Le basi anatomiche del sistema nervoso autonomo

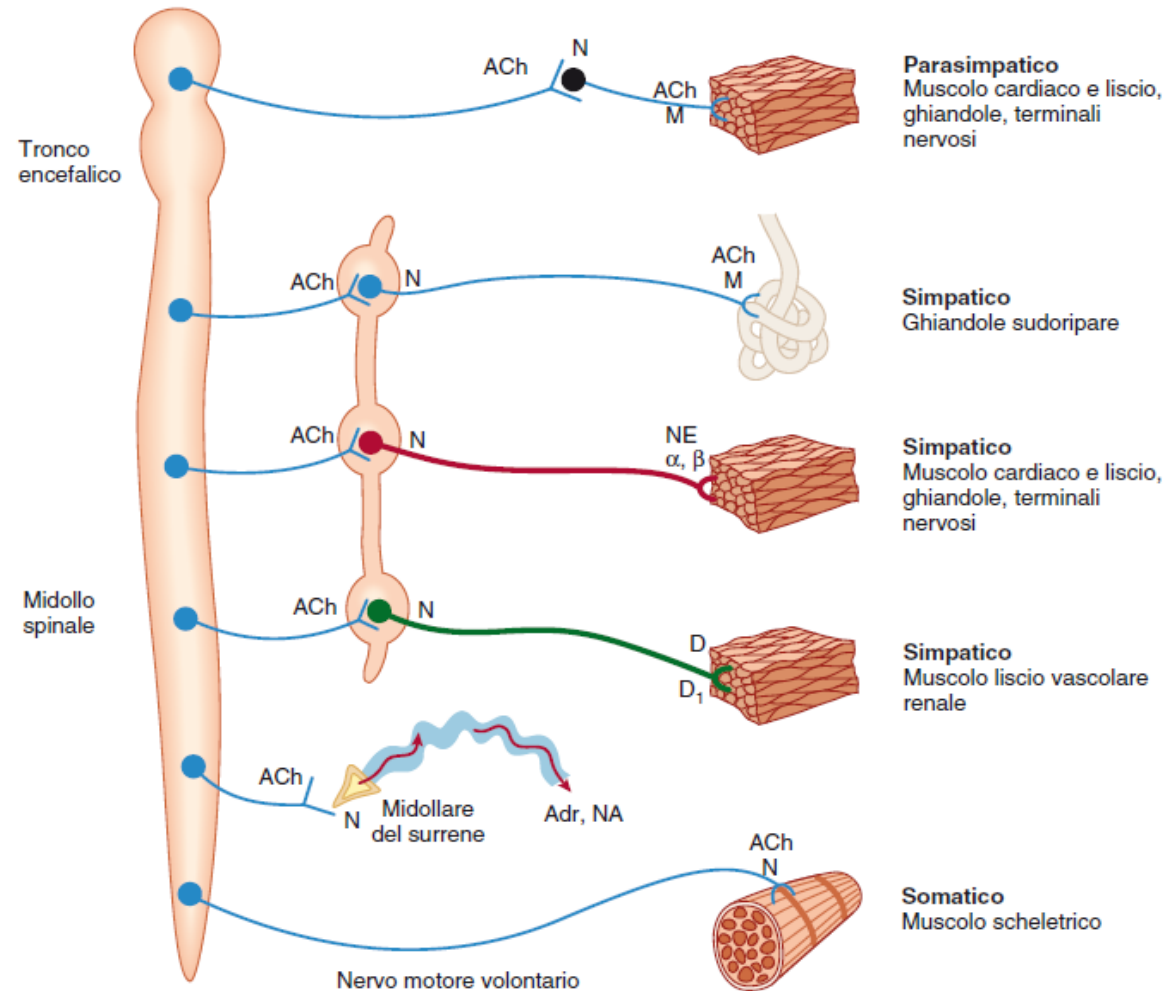


FIGURA 6-1. Diagramma schematico che mette a confronto alcune caratteristiche delle componenti parasimpatiche e simpatiche del sistema nervoso autonomo con il sistema motorio somatico. I gangli parasimpatici non vengono mostrati come strutture discrete in quanto la gran parte di essi è diffusamente distribuita nelle pareti degli organi innervati. Sono mostrati solo 3 dei più di 20 gangli simpatici. α e β , adrenorecettori α e β ; ACh, acetilcolina; D, dopamina; D₁, recettori dopaminergici D₁; Adr, adrenalina; M, muscarinico; N, nicotinico; NA, noradrenalina. (Modificata e riprodotta, previa autorizzazione, da Katzung BG, editor: *Basic & Clinical Pharmacology*, 11th ed. McGraw-Hill, 2009: Fig. 6-1).

Sistema simpatico o adrenergico

Le risposte indotte dai neuroni del simpatico sono dovute all'attivazione di recettori per le catecolamine presenti sulle cellule effettrici
Vi sono diversi recettori per le catecolamine

Tabella 6-2. Caratteristiche di alcuni recettori adrenergici importanti nel sistema nervoso autonomo.

Recettore	Localizzazione	G proteina	Secondo messaggero	Funzioni principali
α_1	Tessuti effettori: muscolo liscio, ghiandole	G_q	$\uparrow IP_3, DAG$	$\uparrow Ca^{2+}$, causa contrazione, secrezione
α_2	Terminazioni nervose, alcuni muscoli lisci	G_i	$\downarrow AMPc$	\downarrow liberazione neurotrasmettitori, causa contrazione
β_1	Muscolo cardiaco, apparato iuxtaglomerulare	G_s	$\uparrow AMPc$	\uparrow frequenza cardiaca; \uparrow forza di contrazione cardiaca; \uparrow liberazione di renina
β_2	Muscolatura liscia, fegato, cuore	G_s	$\uparrow AMPc$	Rilassamento muscolatura liscia; \uparrow glicogenolisi; \uparrow frequenza e forza di contrazione cardiache
β_3	Adipociti	G_s	$\uparrow AMPc$	\uparrow lipolisi
D_1	Muscolo liscio	G_s	$\uparrow AMPc$	Rilassa la muscolatura liscia vascolare renale

Tabella 6-3. Effetti diretti dell'attività del sistema nervoso autonomo su alcuni organi e sistemi.
Gli effetti dei farmaci che agiscono sul sistema nervoso autonomo sono simili, ma non identici

Organo	Effetto del			
	Simpatico		Parasimpatico	
	Azione ¹	Recettore ²	Azione	Recettore ²
Occhio				
Iride				
Muscolo radiale	Contrazione	α_1
Muscolo circolare	Contrazione	M_3
Muscolo ciliare	(Rilasciamento)	β	Contrazione	M_3
Cuore				
Nodo senoatriale	Accelerazione	β_1, β_2	Rallentamento	M_2
<i>Pacemakers</i>				
(segnapassi) ectopici	Accelerazione	β_1, β_2
Forza contrattile	Aumento	β_1, β_2	Diminuzione (atri)	M_2
Vasi sanguigni				
Vasi della pelle, splanchnici	Contrazione	α
Vasi della muscolatura scheletrica	Rilasciamento	β_2
	(Contrazione)	α
	Rilasciamento ³	M^3
Endotelio			Liberazione di EDRF ⁴	M_3, M_5^5
Muscolatura liscia bronchiolare	Rilasciamento	β_2	Contrazione	M_3
Tratto gastroenterico				
Muscolatura liscia				
Pareti	Rilasciamento	$\alpha_2^6 - \beta_2$	Contrazione	M_3
Sfinteri	Contrazione	α_1	Rilasciamento	M_3
Secrezione	Aumento	M_3
Muscolatura liscia genitourinaria				
Parete della vescica	Rilasciamento	β_2	Contrazione	M_3
Sfintere	Contrazione	α_1	Rilasciamento	M_3
Utero in gravidanza	Rilasciamento	β_2
	Contrazione	α	Contrazione	M_3
Pene, vescicole seminali	Eiaculazione	α	Erezione	M
Pelle				
Muscolatura liscia pilomotoria	Contrazione	α
Ghiandole sudoripare				
Eccrine (termoregolatorie)	Aumento	M
Apocrine (stress)	Aumento	α
Funzioni metaboliche				
Fegato	Gluconeogenesi	β_2, α
Fegato	Glicogenolisi	β_2, α
Adipociti	Lipolisi	β_3
Rene	Liberazione di renina	β_1

Sistema parasimpatico o colinergico

Tabella 6-1. Caratteristiche dei più importanti recettori colinergici nel sistema nervoso periferico.

Recettore	Localizzazione	Meccanismo	Principale funzione
M ₁	Terminazioni nervose	Accoppiato a G _q	↑ IP ₃ , cascata del DAG
M ₂	Cuore, alcune terminazioni nervose	Accoppiato a G _i	↓ AMPc, attiva i canali del K ⁺
M ₃	Cellule effettrici: muscolo liscio, ghiandole, endotelio	Accoppiato a G _q	↑ IP ₃ , cascata del DAG
N _N	Gangli del SNA	Canale ionico	Depolarizza, evoca potenziali d'azione
N _M	Giunzione neuromuscolare	Canale ionico	Depolarizza, evoca potenziali d'azione

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

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 9-1. Tipi di adrenocettori, alcuni dei tessuti periferici in cui essi sono stati trovati, e principali effetti della loro attivazione

Tipo	Tessuto	Azioni
α_1	La gran parte della muscolatura liscia vascolare Muscolo dilatatore della pupilla Muscolo liscio piloerettore Fegato (in alcune specie, quali il ratto)	Contrae (\uparrow resistenza vascolare) Contrae (midriasi) Contrae (drizza i peli) Stimola la glicogenolisi
α_2	Terminali nervosi adrenergici e colinergici Piastrine Alcuni muscoli lisci vascolari Adipociti Cellule β pancreatiche	Inibisce la liberazione del neurotrasmettitore Stimola l'aggregazione Contrae Inibisce la lipolisi Inibisce la liberazione d'insulina
β_1	Cuore Cellule iuxtaglomerulari renali	Aumenta la frequenza e la forza Aumenta la liberazione di renina
β_2	Muscolatura liscia respiratoria, uterina, e vascolare Fegato (nell'uomo) Cellule β pancreatiche Terminali nervosi motori somatici (muscolatura volontaria) Cuore	Rilassa Aumenta la glicogenolisi Stimola la liberazione d'insulina Causa tremori Aumenta la frequenza e la forza
β_3	Adipociti	Stimola la lipolisi
Dopamina (D_1)	Vasi renali e di altri vasi splanchnici	Rilassa (\downarrow la resistenza)
Dopamina (D_2)	Terminali nervosi	Inibisce l'adenilato ciclasi

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)

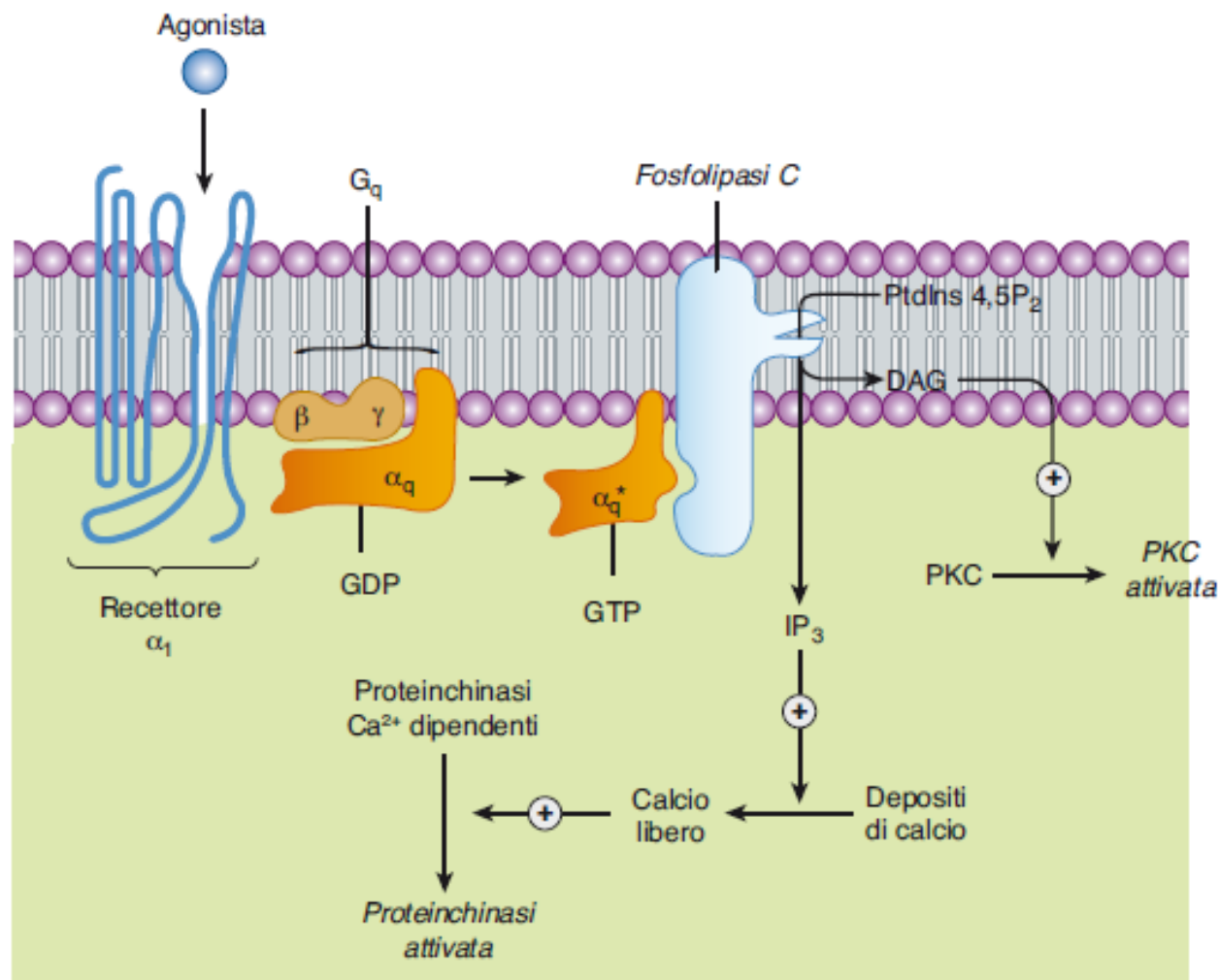


Figura 9-1. Attivazione delle risposte α_1 . La stimolazione dei recettori α_1 da parte delle catecolamine porta all'attivazione di una proteina accoppiante G_q . La subunità attivata α di questa proteina (α_q^*) attiva l'effettore, la fosfolipasi C, che porta al rilascio di IP_3 (inositolo 1,4,5 trifosfato) e di DAG (diacilglicerolo), a partire dal fosfatidilinositolo 4,5, bifosfato ($PtdIns\ 4,5P_2$). IP_3 stimola il rilascio del calcio (Ca^{2+}) sequestrato nei depositi intracellulari, aumentando le concentrazioni intracitoplasmatiche di Ca^{2+} . Gli ioni Ca^{2+} possono poi attivare le proteinchinasi Ca^{2+} dipendenti, che possono a loro volta poi fosforilare i loro substrati. Il DAG attiva la proteinchinasi C (PKC). GTP, guanosin trifosfato; GDP, guanosin difosfato. Si veda il testo per effetti addizionali dell'attivazione di recettori α_1 .

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

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

Tabella 10-2. Applicazioni cliniche dei farmaci β -bloccanti.

Uso	Farmaco	Effetto
Ipertensione	Atenololo, propranololo, metoprololo, timololo, altri	Ridotta gittata cardiaca, ridotta secrezione di renina, altri
Angina pectoris	Propranololo, altri	Ridotte frequenza e forza di contrazione cardiache
Profilassi delle aritmie postinfartuali	Propranololo, metoprololo, timololo	Ridotta automaticità di tutti i segnapassi cardiaci
Tachicardie sopraventricolari	Propranololo, esmololo, acebutololo	Rallentamento della velocità di conduzione AV; blocco del rientro
Scompenso cardiaco congestizio	Carvedilolo, labetalolo, metoprololo	Ridotta mortalità, meccanismo non compreso
Cardiomiopatia ipertrofica	Propranololo	Riduzione della velocità di contrazione cardiaca
Profilassi emicrania	Propranololo	Il meccanismo è incerto
Tremore familiare, altri tipi di tremori, "paura del palcoscenico"	Propranololo	Ridotta alterazione della trasmissione neuromuscolare β_2 mediata; possibili effetti sul SNC
Tempesta tiroidea, tireotossicosi	Propranololo, esmololo	Riduzione della frequenza e dell'aritmogenesi cardiaci; ridotta conversione di T_4 a T_3
Glaucoma ^a	Timololo, altri (topici)	Ridotta secrezione di umore acqueo

^a Vedi la tabella 10-3 per gli altri farmaci usati nel glaucoma.

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

Tabella 9.1

CLASSIFICAZIONE DEI FARMACI SIMPATICOMIMETICI

1. Simpaticomimetici diretti

(agiscono direttamente sui recettori noradrenergici)

- a. Non selettivi* (Adrenalina e Noradrenalina, Dopamina)
- b. α_1 -selettivi* (Fenilefrina e Ossimetazolina)
- c. α_2 -selettivi* (Clonidina e α -metilnoradrenalina)
- d. β_1 -selettivi* (Dobutamina)
- e. β_2 -selettivi* (Salbutamolo, Salmeterolo, Terbutalina)

2. Simpaticomimetici indiretti

(aumentano la disponibilità di noradrenalina o di adrenalina per stimolare i recettori adrenergici)

- a. Inducenti il rilascio di NA* (Amfetamina, Sibutramina)
- b. MAO inibitori* (Selegilina)
- c. COMT inibitori* (Entacapone)

3. Simpaticomimetici misti

(inducono il rilascio di NA e attivano anche in modo diretto i recettori)

Efedrina

Tabella 9.2

**CLASSIFICAZIONE DEI FARMACI
SIMPATICOLITICI**

1. Antagonisti dei recettori alfa-adrenergici

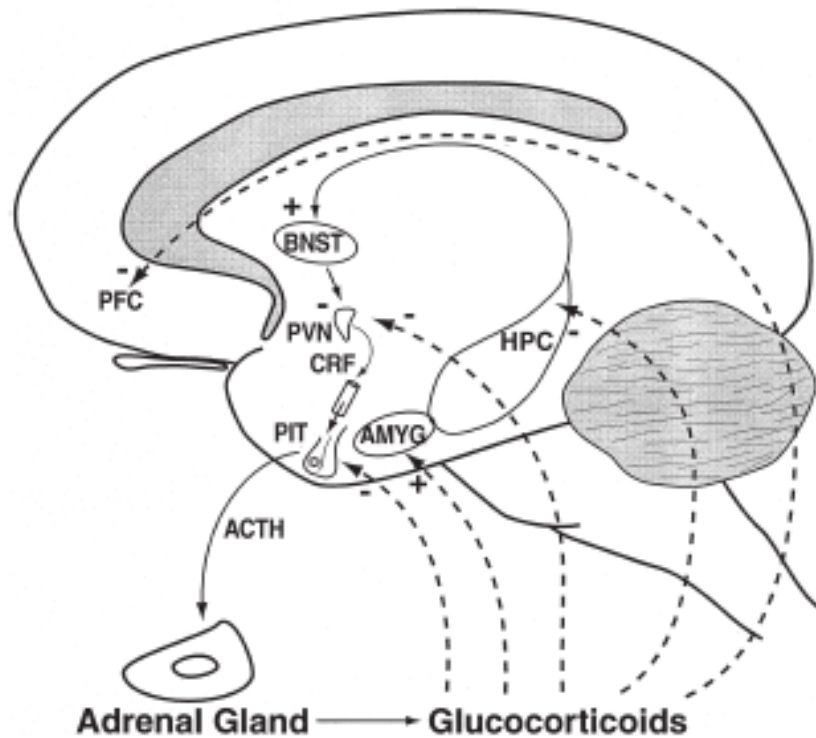
- a. α_1 -selettivi* (Prazosina e Terazosina)
- b. α_2 -selettivi* (Mianserina)

2. Antagonisti dei recettori beta-adrenergici

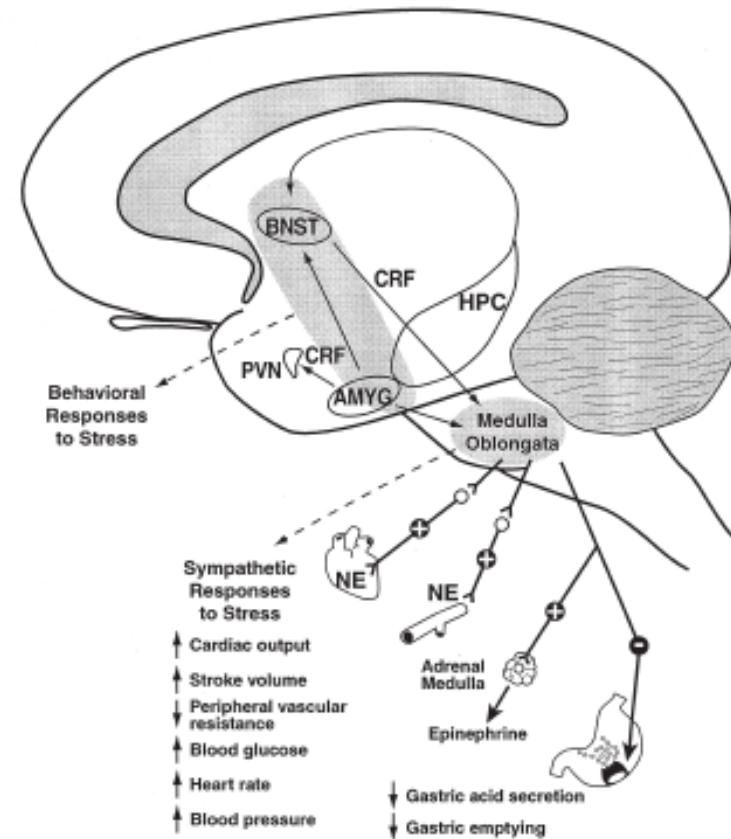
- a. β_1 -selettivi* (Metoprololo, Atenololo)
- b. β_2 -selettivi* (Non usati in terapia)

Asse ipotalamo ipofisario e sistema extra-ipofisario dello stress

A Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Brain Stress System



Extra Hypothalamic CRF Brain Stress System



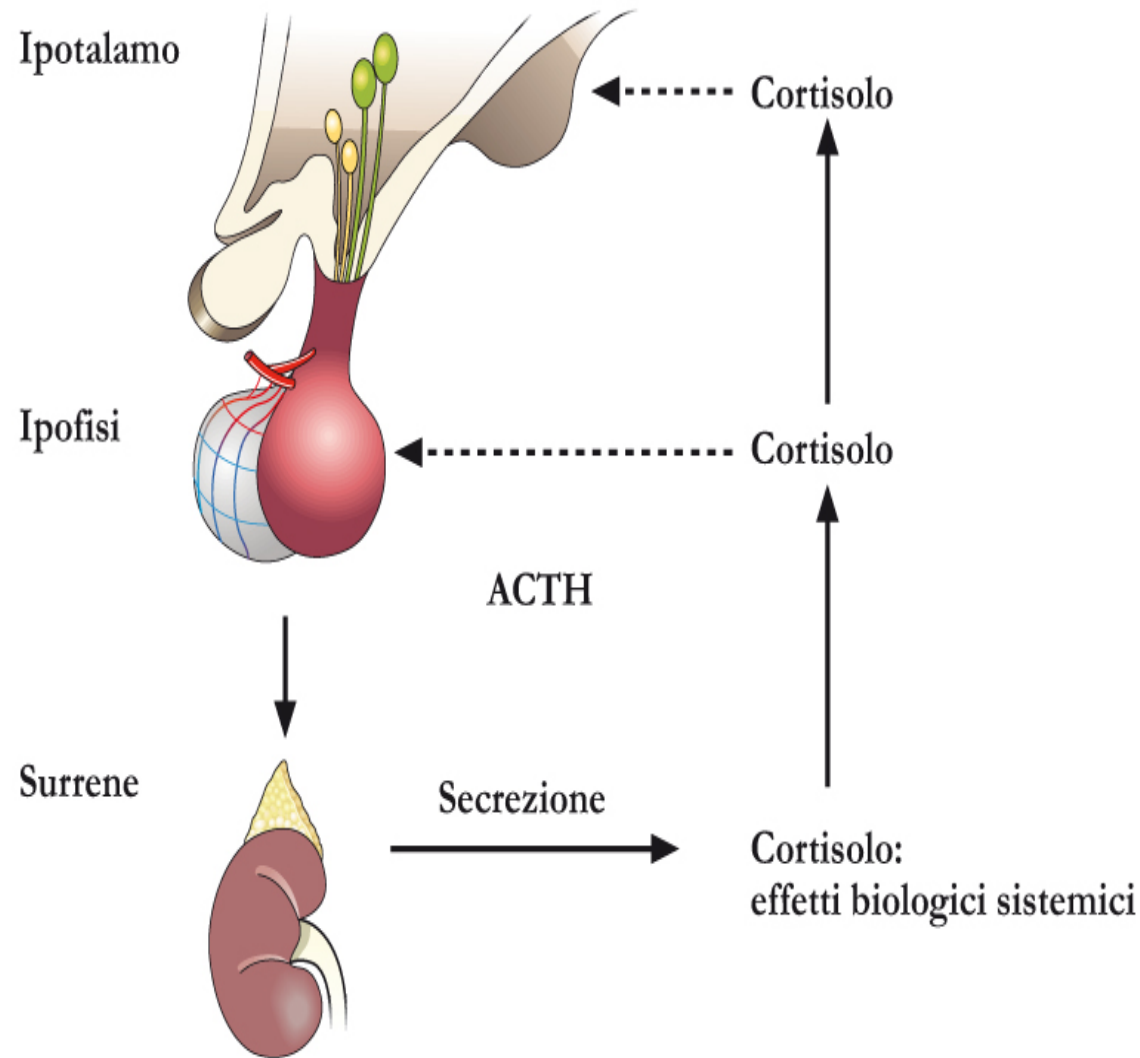


Figura 18.1. Rappresentazione schematica della regolazione della secrezione dei glucocorticoidi attraverso il meccanismo a feedback negativo dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene. Freccie rosse: stimolazione, freccie blu: inibizione.

Tabella 37-1. Relazioni tra ormoni ipotalamici, anteroipofisari e delle ghiandole bersaglio o mediatori periferici¹

Ormone dell'ipofisi anteriore	Ormone ipotalamico	Organo bersaglio	Ormone dell'organo bersaglio o mediatore periferico
Ormone della crescita (GH, somatotropina)	Ormone rilasciante l'ormone della crescita (GHRH) (+) Somatostatina (-)	Fegato, muscolo striato, rene, osso, etc.	Fattore di crescita insulino-simile-1 (IGF-1)
Ormone stimolante la tiroide (TSH)	Ormone rilasciante la tiotropina (TRH) (+)	Tiroide	Tiroxina, triiodotironina
Ormone adrenocorticotropo (ACTH)	Ormone rilasciante la corticotropina (CRH) (+)	Corticosurrene	Glucocorticoidi, mineralcorticoidi, androgeni
Ormone follicolo-stimolante (FSH) Ormone luteinizzante (LH)	Ormone rilasciante le gonadotropine (GnRH) (+) ²	Gonadi	Estrogeni, progesterone, testosterone
Prolattina (PRL)	Dopamina (-)	Ghiandola mammaria	–

(+) = stimolante; (-) = inibitore

¹ Tutti questi ormoni agiscono tramite recettori accoppiati a proteine G, tranne l'ormone della crescita e la prolattina, che agiscono attraverso recettori associati a JAK/STAT.

² Il GnRH endogeno, che viene rilasciato in forma pulsatile, stimola la secrezione di FSH ed LH. Quando somministrati in forma continuativa come farmaci, il GnRH ed i suoi analoghi inibiscono il rilascio delle gonadotropine LH e FSH.

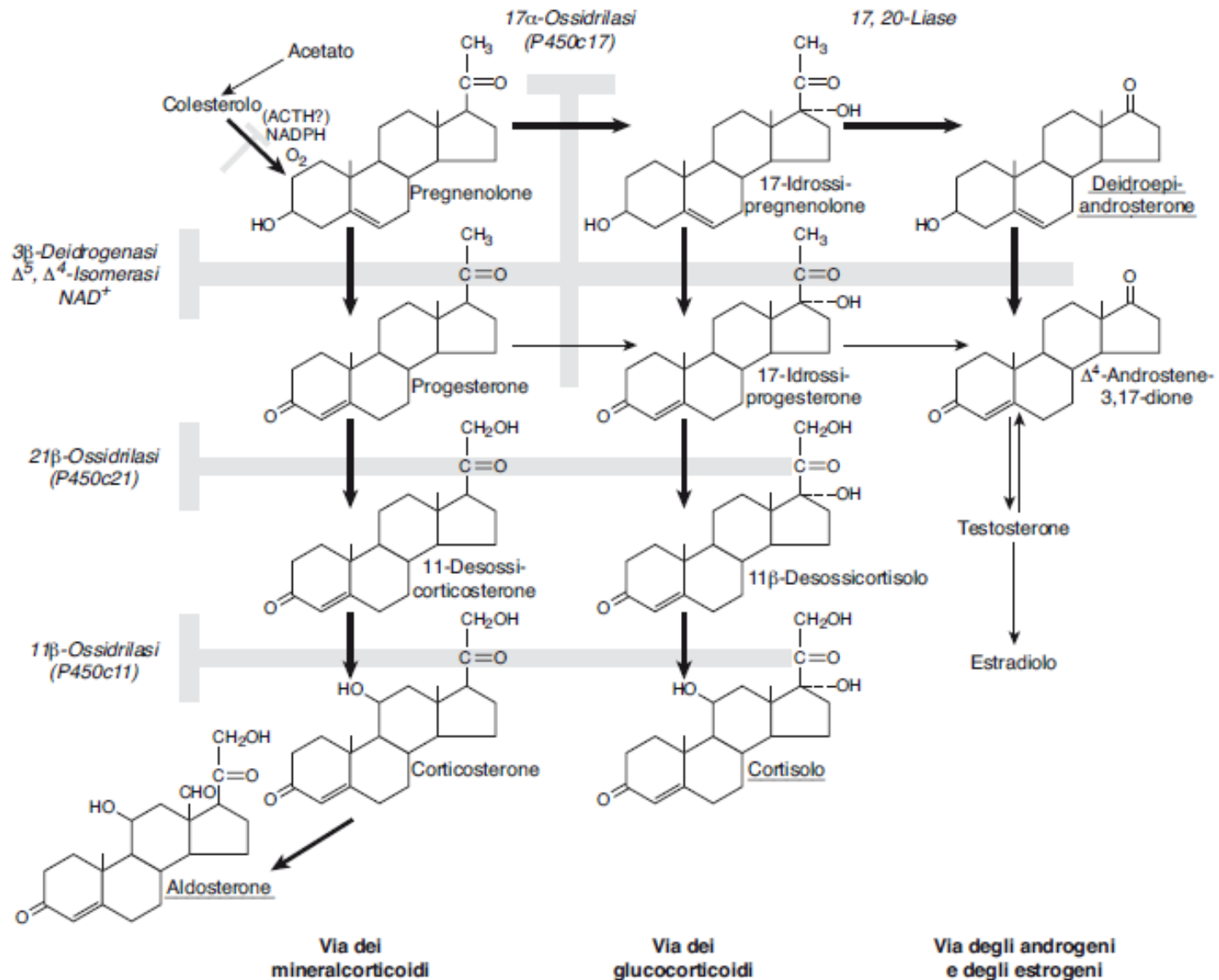
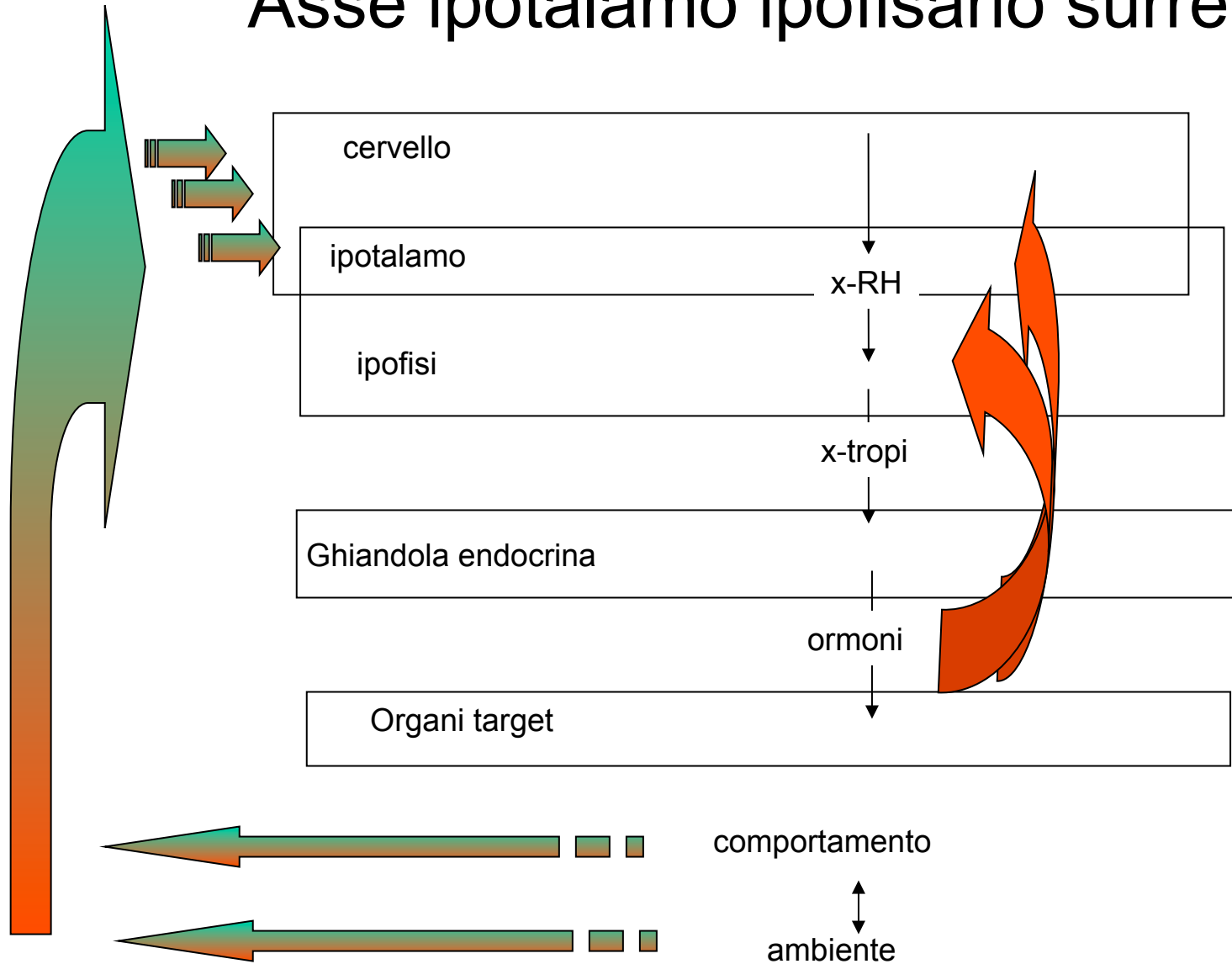
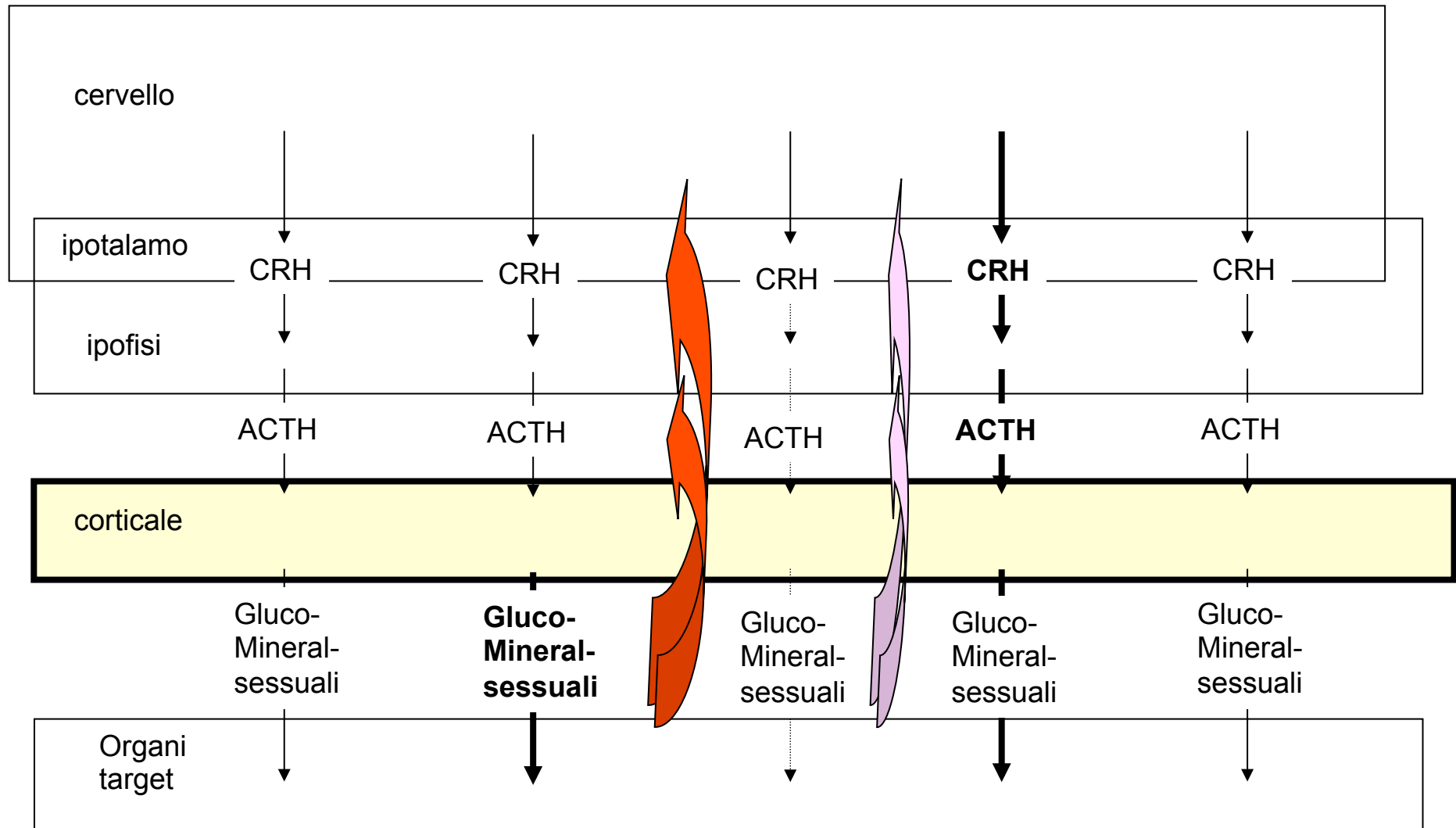


Figura 39-1. Schema delle principali vie nella biosintesi degli ormoni corticosurrenali. Sono sottolineati i principali prodotti secretori. Il pregnenolone è il principale precursore del corticosterone e dell'aldosterone, mentre il 17-idrossipregnenolone è il principale precursore del cortisol. Gli enzimi ed i cofattori per le reazioni, procedendo dall'alto verso il basso in ciascuna colonna, sono riportati a sinistra e, da una colonna all'altra, in alto nella figura. Quando un determinato enzima risulta mancante, la sintesi ormonale viene bloccata a livello dei punti indicati dalle fasce ombreggiate. (Da Welikey *et al.*, modificata: riprodotta, previo consenso, da Ganong WF: *Review of Medical Physiology*, 17th ed. Pubblicato in origine da Appleton & Lange; diritti riservati ©1995 della McGraw-Hill Companies, Inc.).

Asse ipotalamo ipofisario surrene



Ghiandola surrenale: asse ipotalamo-ipofisi-surrene



Ghiandola surrenale: Stress & Cortisone

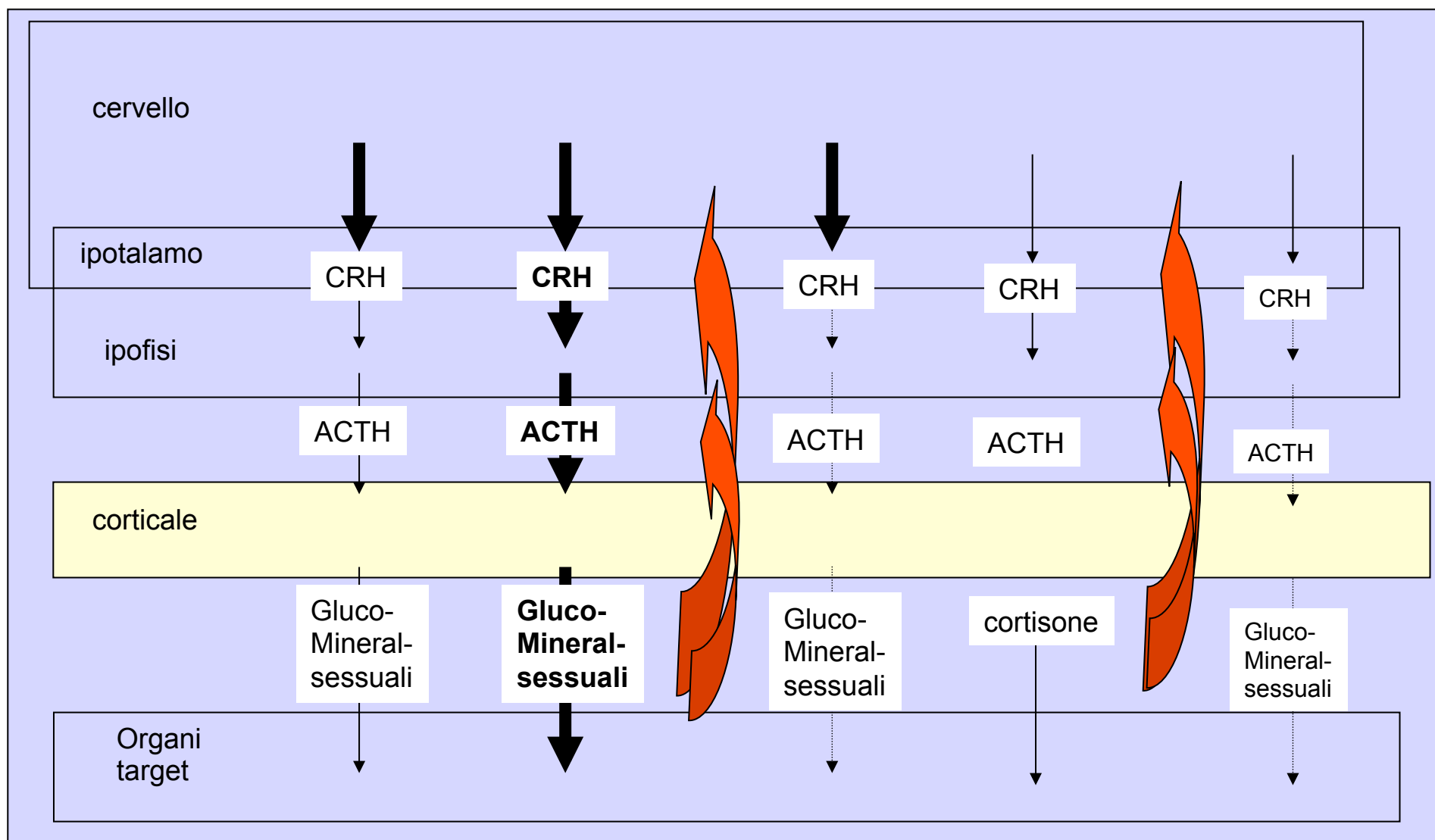


Tabella 18.1. Attività biologica, emivita e dosaggio del cortisolo e di alcuni glucocorticoidi di sintesi.

	Attività antinfiammatoria relativa	Attività mineralcorticoide relativa	Emivita plasmatica (min)	Emivita biologica (h)	Dose orale equivalente (mg)
Cortisolo (Idrocortisone)	1	1	90	8-12	20
Prednisolone	4	0.8	200	12-36	5
Prednisone	4	0.8		12-36	5
6 α -Metilprednisolone	5	0.5	200	12-36	4
Triamcinolone	51	0	200	12-36	4
Betametasone	25	0	300	36-72	0.75
Desametasone	25	0	300	36-72	0.75

Il triamcinolone acetonide ha un'attività antinfiammatoria topica circa 100 volte superiore a quella del cortisolo.

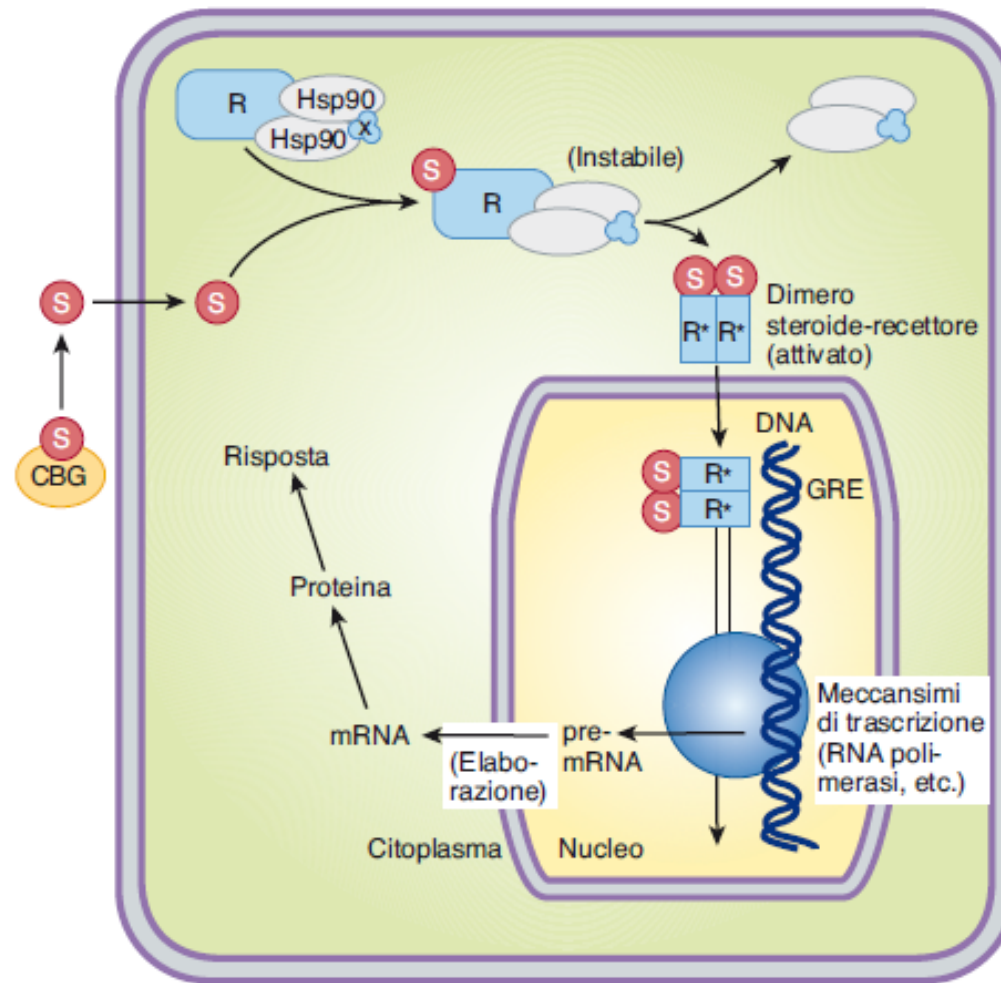


Figura 39-4. Modello di interazione di uno steroide, S (ad es. il cortisolo), ed il suo recettore, R, e gli eventi successivi in una cellula bersaglio. Lo steroide è presente nel sangue in forma legata alla globulina che lega i corticosteroidi (*corticosteroid-binding globulin*, CBG), ma entra nella cellula in forma libera. Il recettore intracellulare è legato a proteine stabilizzanti, tra cui due molecole della proteina dello shock termico 90 (*heat shock protein 90*, Hsp90) ed altre indicate con "X" nella figura. Questo complesso recettoriale non è in grado di attivare la trascrizione. In seguito all'interazione di una molecola di cortisolo con il recettore, si forma un complesso instabile che porta alla dissociazione della Hsp90 e delle altre proteine. Il complesso steroide-recettore è in grado di formare dimeri, penetrare nel nucleo dove si lega a sequenze regolatrici del gene che rispondono ai corticosteroidi (*glucocorticoid response elements*, GRE) e regolare la trascrizione da parte della RNA polimerasi II e dei fattori di trascrizione ad essa associati. Molti fattori regolatori (non mostrati in figura) possono essere coinvolti nel promuovere (coattivatori) o inibire (corepressori) la risposta allo steroide. L'mRNA che ne risulta viene trascritto e trasportato nel citoplasma per la sintesi di nuove proteine che sono i mediatori finali della risposta ormonale. Oltre ad interagire con le sequenze GRE, nel nucleo della cellula il complesso steroide-recettore interagisce con altri fattori di trascrizione, tra i quali NF- κ B, modulandone la funzione.

Tabella 39-2. Alcune indicazioni terapeutiche dei glucocorticoidi in patologie extrasurrenaliche

Patologia	Esempi
Reazioni allergiche	Edema angioneurotico, asma, punture di api, dermatiti da contatto, reazioni da farmaci, rinite allergica, malattia da siero, orticaria
Disturbi collageneo-vascolari	Arterite giganto-cellulare, lupus eritematoso, sindromi miste del tessuto connettivo, polimiosite, polimialgia reumatica, artrite reumatoide, arterite temporale
Malattie oculari	Uveite acuta, congiuntivite allergica, coroidite, neurite ottica
Disturbi gastrointestinali	Malattia infiammatoria intestinale, morbo celiaco, necrosi epatica subacuta
Disturbi ematologici	Anemia emolitica acquisita, porpora allergica acuta, leucemia, anemia emolitica autoimmune, porpora idiopatica trombocitopenica, leucemia, mieloma multiplo
Infiammazioni sistemiche	Sindrome di difficoltà respiratoria acuta (una terapia sostenuta con dosaggio moderato accelera la ripresa e diminuisce la mortalità)
Infezioni	Sindrome da difficoltà respiratoria acuta, setticemia
Infiammazioni ossee ed articolari	Artrite, borsite, tenosinovite
Disturbi neurologici	Edema cerebrale (dosi elevate di desametasone sono somministrate dopo interventi chirurgici al cervello, per ridurre l'edema cerebrale postoperatorio), sclerosi multipla
Trapianti d'organo	Prevenzione e trattamento della sindrome di rigetto (effetto immunosoppressivo)
Malattie polmonari	Polmonite da aspirazione, asma bronchiale, prevenzione della sindrome da distress respiratorio, sarcoidosi
Disturbi renali	Sindrome nefrosica
Malattie cutanee	Dermatite atopica, dermatosi, lichen simplex cronico (neurodermatite localizzata), micosi fungoide, pemfigo, dermatite seborroica, xerosi
Malattie della tiroide	Esoftalmo maligno, tiroidite subacuta
Altre	Ipercalcemia, malattia da altitudine

Tossicità da glucocorticoidi

Riproduce la sindrome di Cushing

Riconducibile ad attività immunosoppressiva, gluconeogenetica e mineralcorticoide

Segni manifesti:

- 1- Sensibilità ad infezioni
- 2- Ulcera gastrica
- 3- Diabete
- 4- Aumento catabolismo proteico
 - Miopatia (type II fiber atrophy)
 - Osteoporosi e facilità alle fratture
 - Atrofia cutanea
 - Cataratta
 - Inibizione della crescita
- 5- Alterazione asse ipofisi-surrne
- 6- Alterazione distribuzione grassi
- 7- Tricosi
- 8- Ritenzione idrica
- 9- Alterazioni comportamentali

FARMACI PER IL SISTEMA RESPIRATORIO

Funzioni respiratorie modulabili da farmaci

Calibro rami albero bronchiale (broncodilatatori)

Secrezione ed espettorazione muco

Infiammazione

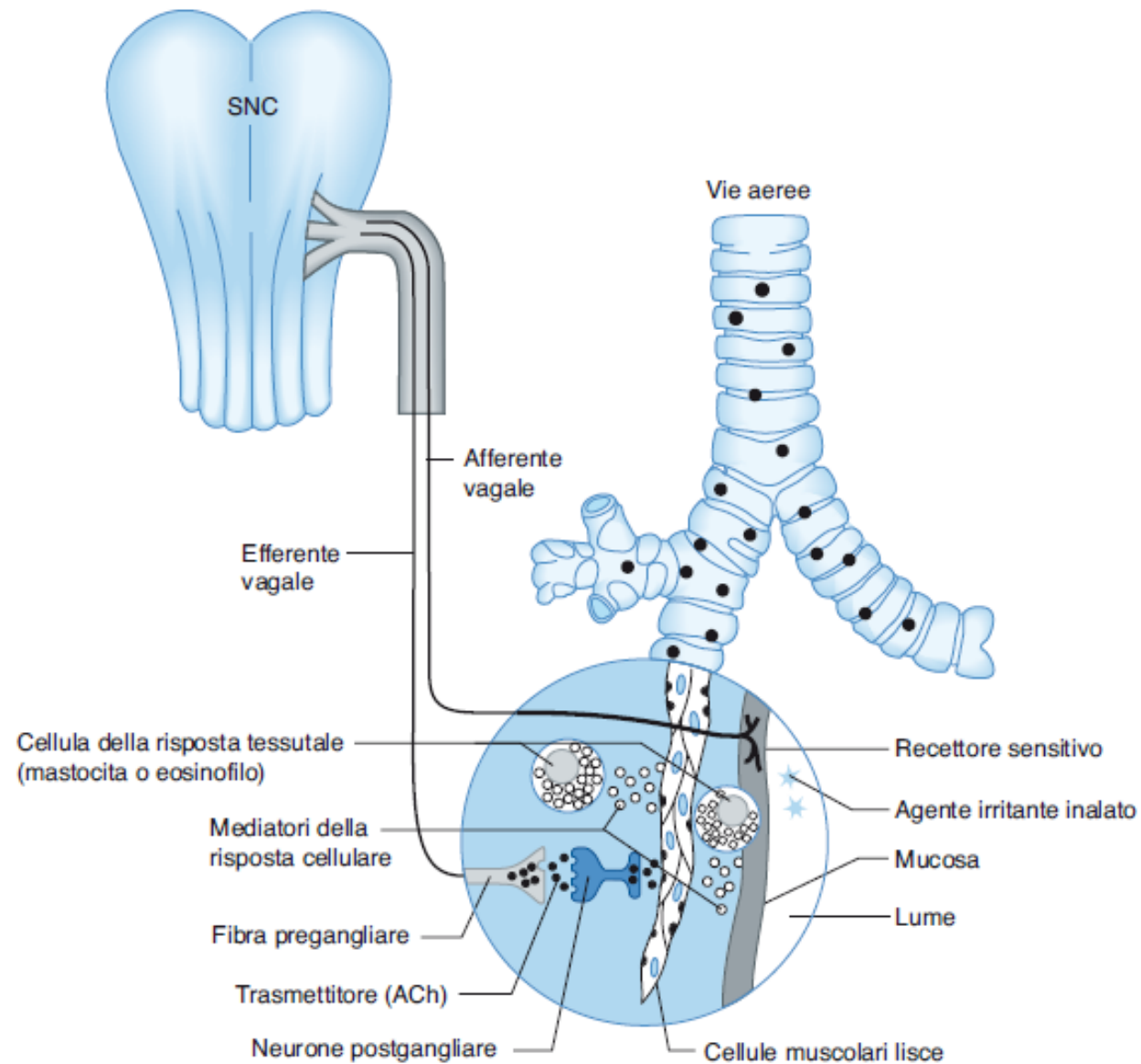
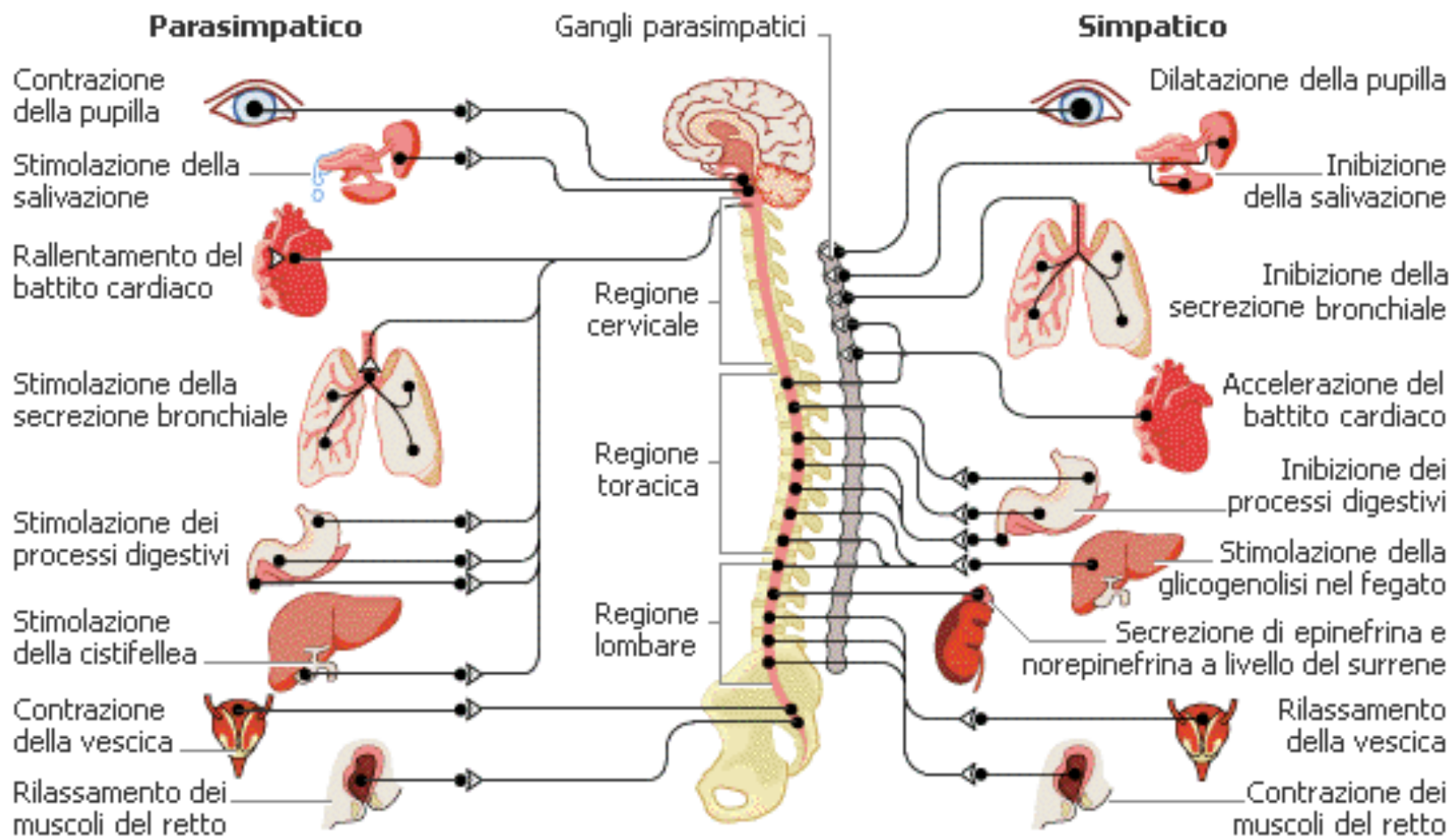


Figura 20-2. Meccanismi delle risposte conseguenti all'inalazione di agenti irritanti. Le vie aeree sono rappresentate microscopicamente mediante una sezione trasversale della parete con ramificazioni delle terminazioni vagali sensitive adiacenti al lume. Le vie afferenti vagali si dirigono verso il sistema nervoso centrale; le vie efferenti dal sistema nervoso centrale si portano ai gangli efferenti. Le fibre postgangliari liberano acetilcolina (ACh) che si lega ai recettori muscarinici sulla muscolatura liscia delle vie aeree. Le sostanze inalate possono provocare broncocostrizione attraverso diversi possibili meccanismi: in primo luogo, la stimolazione della liberazione di mediatori chimici dai mastociti; in secondo luogo, l'attivazione dei recettori afferenti con stimolazione della broncocostrizione riflessa o liberazione di tachichinine (ad es., sostanza P) che provocano contrazione della muscolatura liscia per azione diretta.

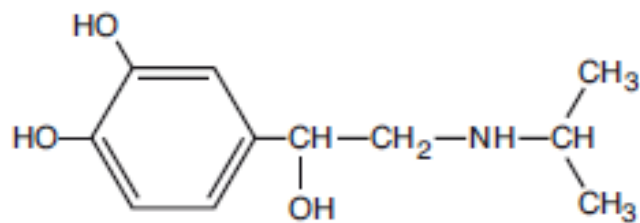


Broncodilatatori

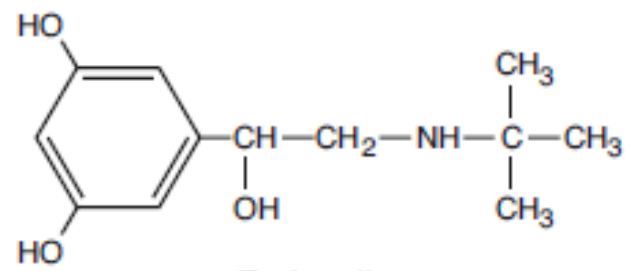
Beta-agonisti

Farmaci anti-muscarinici

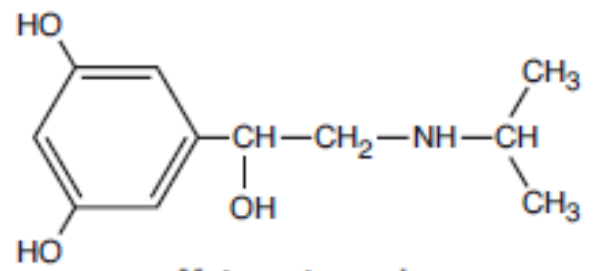
Teofillina



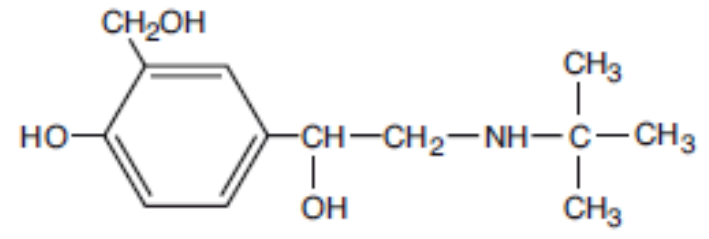
**Isoprenalina
(isoproterenolo)**



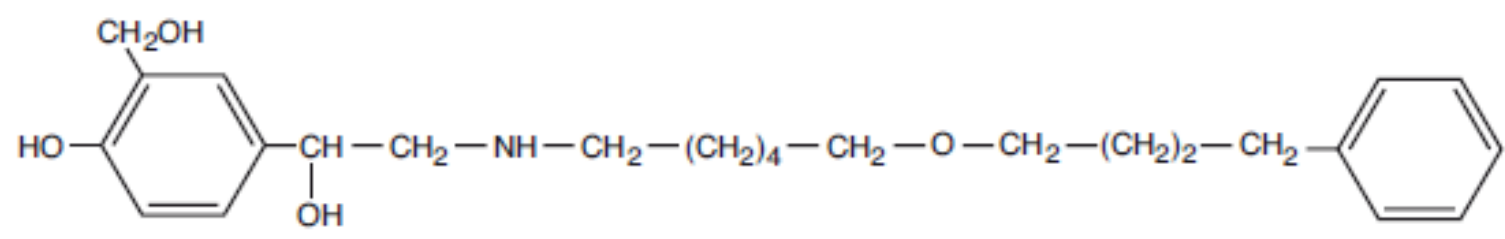
Terbutalina



Metaproterenolo



Albuterolo (salbutamolo)



Salmeterolo

Figura 20-4. Formule di struttura dell'isoprenalina e di diversi analoghi β_2 -selettivi.

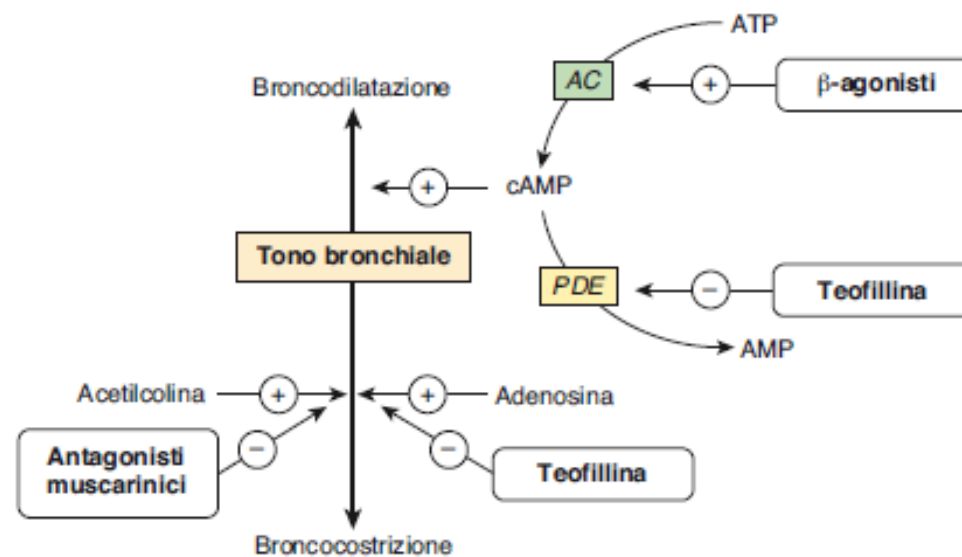


Figura 20-3. La broncodilatazione è dovuta a cAMP. I livelli intracellulari di cAMP possono essere aumentati con gli agonisti β -adrenergici, che ne aumentano la velocità di sintesi mediante attivazione dell'adenililciclastasi (AC) o con gli inibitori della fosfodiesterasi (PDE), come la teofillina, che ne rallentano la velocità di degradazione. La broncocostrizione può essere inibita con gli antagonisti muscarinici e con gli antagonisti dell'adenosina.

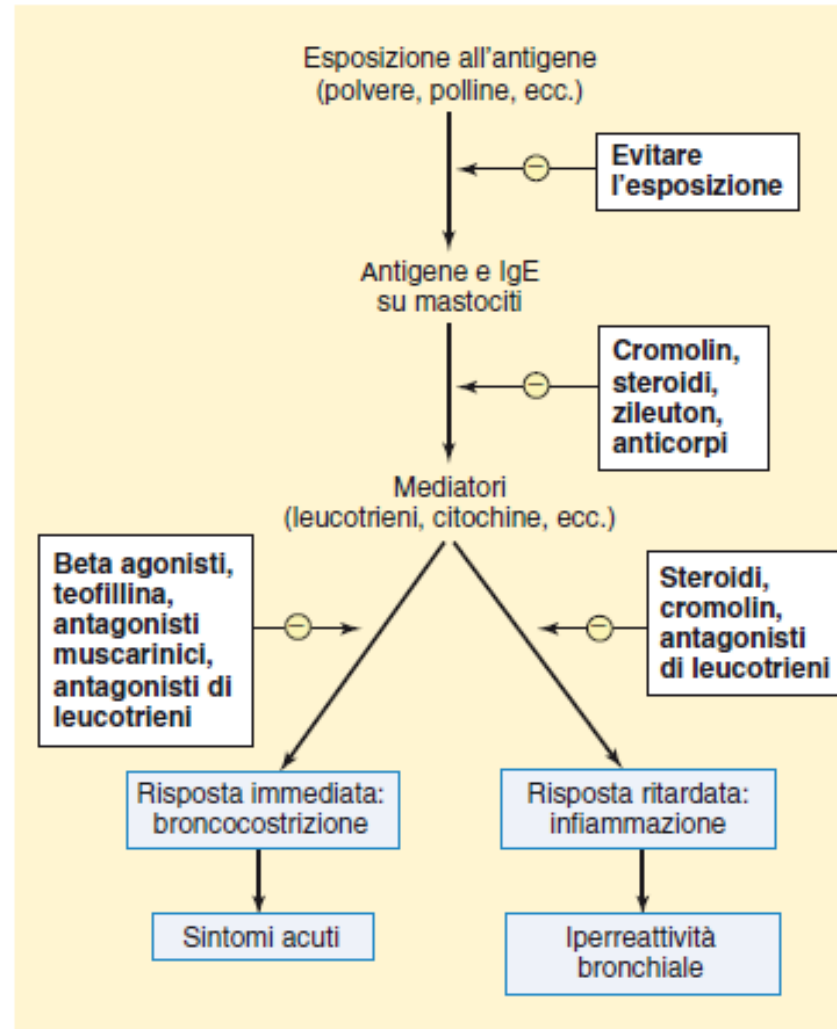


FIGURA 20–3. Sintesi delle strategie terapeutiche nell'asma. (Modificata e ridisegnata, previa autorizzazione, da Cockcroft DW: *The bronchial late response in the pathogenesis of asthma and its modulation by therapy*. *Allergy Asthma Immunol* 1985; 55: 857).

Tabella 9.3

**CLASSIFICAZIONE DEI FARMACI
PARASIMPATICOMIMETICI (COLINOMIMETICI)**

1. Diretti

(Carbacolo, Betanecolo, Pilocarpina, Arecolina, Metacolina)

2. Indiretti

a. Inibitori Reversibili Acetilcolinesterasi (Rivastigmina, Neostigmina, Edrofonio)

b. Inibitori Irreversibili Acetilcolinesterasi (Parathion, Malathion, Ecotiopato)

Tabella 9.4

**CLASSIFICAZIONE DEI FARMACI
PARASIMPATICOLITICI (COLINOLITICI)**

1. Antimuscarinici

(Atropina, Scopolamina)

2. Bloccanti gangliari

(Nicotina, Trimetafano)

3. Bloccanti Neuromuscolari

(d-tubocurarina, Succinilcolina)

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

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

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.

SEDATIVI DELLA TOSSE

Opiacei:

codeina

destrometorfano

Anti-istaminici sedativi

difenidramina

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