

Principali sistemi neurotrasmettitoriali

Catecolamine (Dopamina, Noradrenalina, Adrenalina)

Acetilcolina

Serotonina

Amminoacidi Inibitori (GABA, Glicina, Taurina)

Amminoacidi Eccitatori (Glutammato, Aspartato)

Istamina

Neuropeptidi (Oppioidi, Vasopressina, Ossitocina, Tachikinine, VIP, Somatostatina, Colecistochinina, Neuropeptide Y, Neurotensina)

Trasmissione Purinergica [Adenosina (recettori P1), ATP (recettori P2)]

Ossido Nitrico

Derivati dell'acido arachidonico (Prostaglandine, Leucotrieni, PAF, Anandamide 2-acil-Glicerolo)

SISTEMA NERVOSO AUTONOMO

Il sistema nervoso autonomo (SNA) regola l'attività dell'organismo non soggette al controllo volontario o che di norma funzionano al di sotto del livello della coscienza.

Sono sotto il controllo del SNA:

- Respirazione
- Circolazione sanguigna
- Digestione
- Temperatura corporea
- Metabolismo
- Sudorazione, etc.

Sezione afferente del SNA

E' costituita da fibre per lo più non rivestite di mielina.

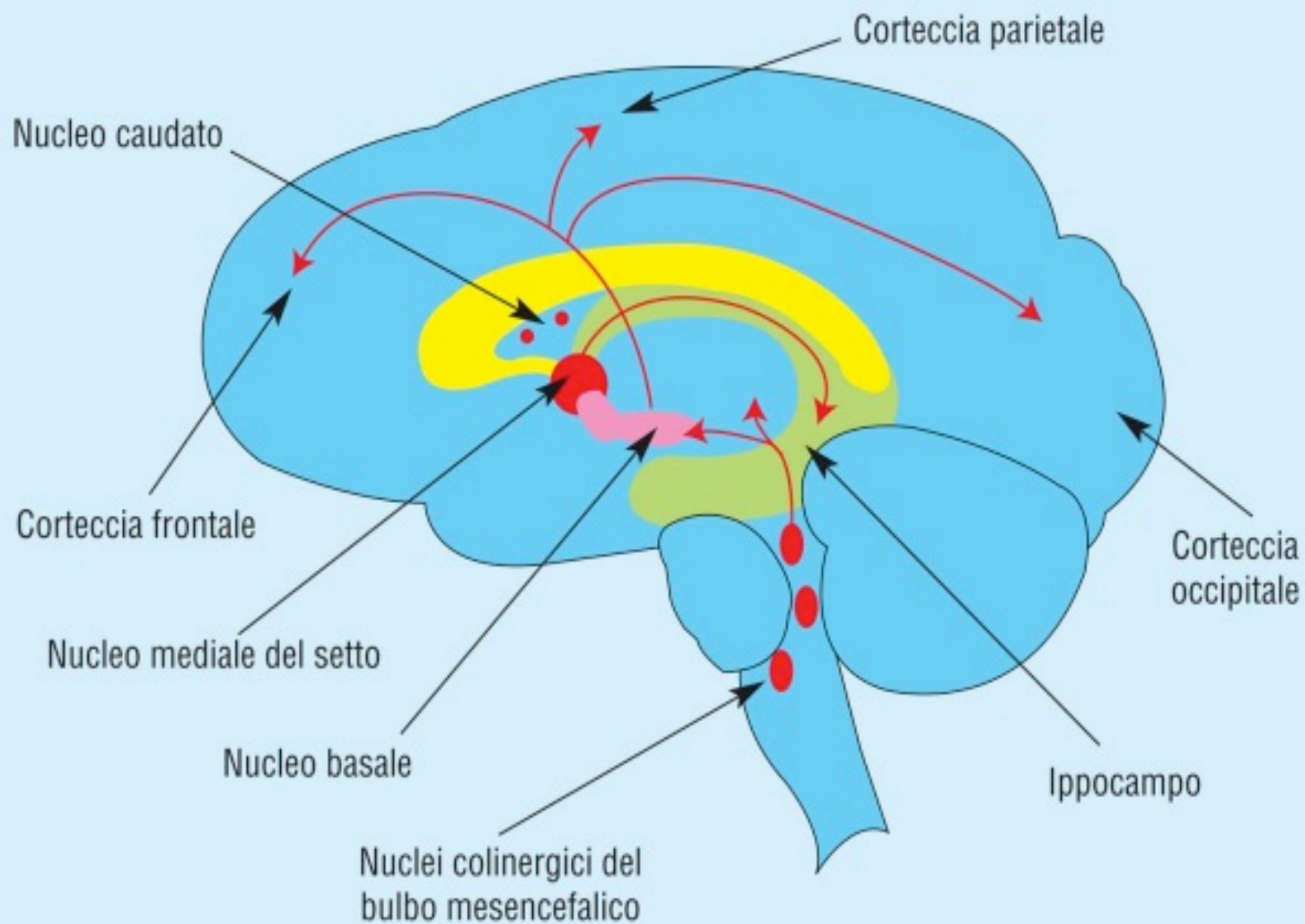
Decorrono nel vago, nei nervi pelvici, nei nervi splanchnici, in nervi autonomi, nonché in nervi somatici.

Neurotrasmettitori sensori sono: sostanza P, vasoactive intestinal peptide (VIP), colecistokinina (CCK), calcitonin gene related peptide (CGRP), glutammato, etc.

Connessioni autonome centrali

Riflessi autonomi possono essere evocati nel midollo spinale senza l'influenza di centri superiori. Frequentemente riflessi autonomi sono integrati da centri superiori quali :

- Midollo allungato (pressione arteriosa e respirazione)
- Ipotalamo (temperatura corporea, bilancio idrico, pressione arteriosa, riflessi sessuali)
- Sistema limbico (integrazione stato emotivo con attività motorie e viscerali)
- Corteccia (ulteriore livello di integrazione delle suddette funzioni)



Sezione efferente del SNA

1) Sezione simpatica o toraco-lombale

Le cellule si trovano nelle colonne intermedio-laterali del midollo spinale (da T1 ad L2-L3).

Gli assoni decorrono nelle radici nervose anteriori e formano sinapsi in vari tipi di gangli:

- Paravertebrali: 22 paia ai lati della colonna vertebrale.

Presentano un ramo comunicante bianco (fibre mieliniche pre-gangliari) e un ramo comunicante grigio (fibre post-gangliari) che vanno ai nervi spinali.

- Prevertebrali: sono situati nell'addome e nella pelvi: celiaco, mesenterico superiore ed inferiore, aortico- renale.

- Terminali: sono poco numerosi. Si trovano a ridosso della vescica e del retto.

Le fibre postgangliari innervano le strutture effettrici. La sostanza midollare surrenale è embriologicamente ed anatomicamente analoga ai gangli simpatici.

2) Sezione parasimpatica o cranio sacrale

Mesencefalo:

nucleo di Edinger-Westphal del III nervo encefalico.

Midollo allungato:

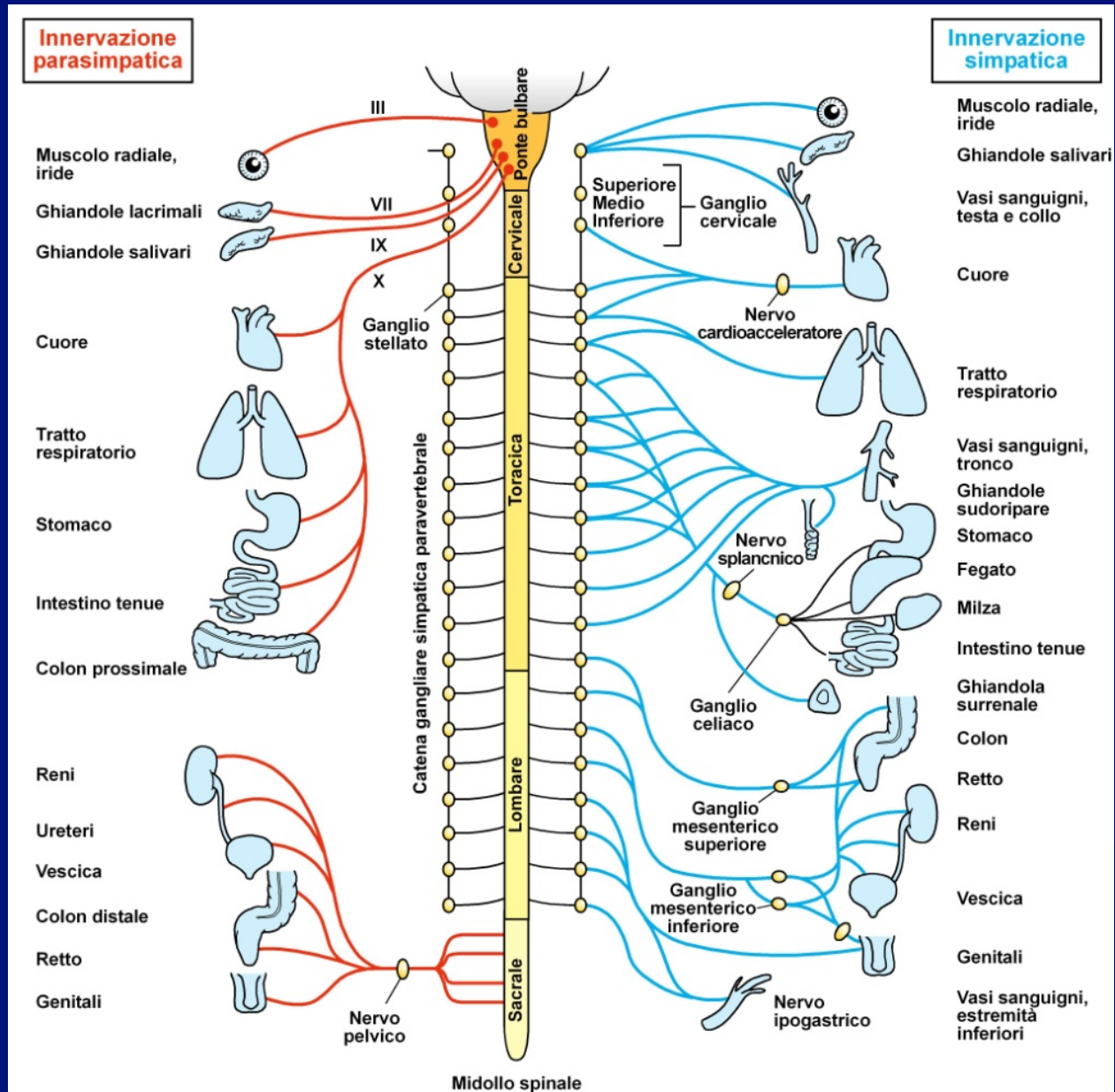
fibre che decorrono nel VII, IX e X paio di nervi cranici.

Parte sacrale del midollo spinale:

II, III, IV segmento sacrale. Le fibre pregangliari formano i nervi pelvici.

I gangli parasimpatici sono in prossimità o all'interno degli organi innervati. Perciò il parasimpatico esercita influenze più circoscritte.

Innervazione simpatica e parasimpatica



Interazioni simpatico-parasimpatico

1) **Antagonismo fisiologico:**

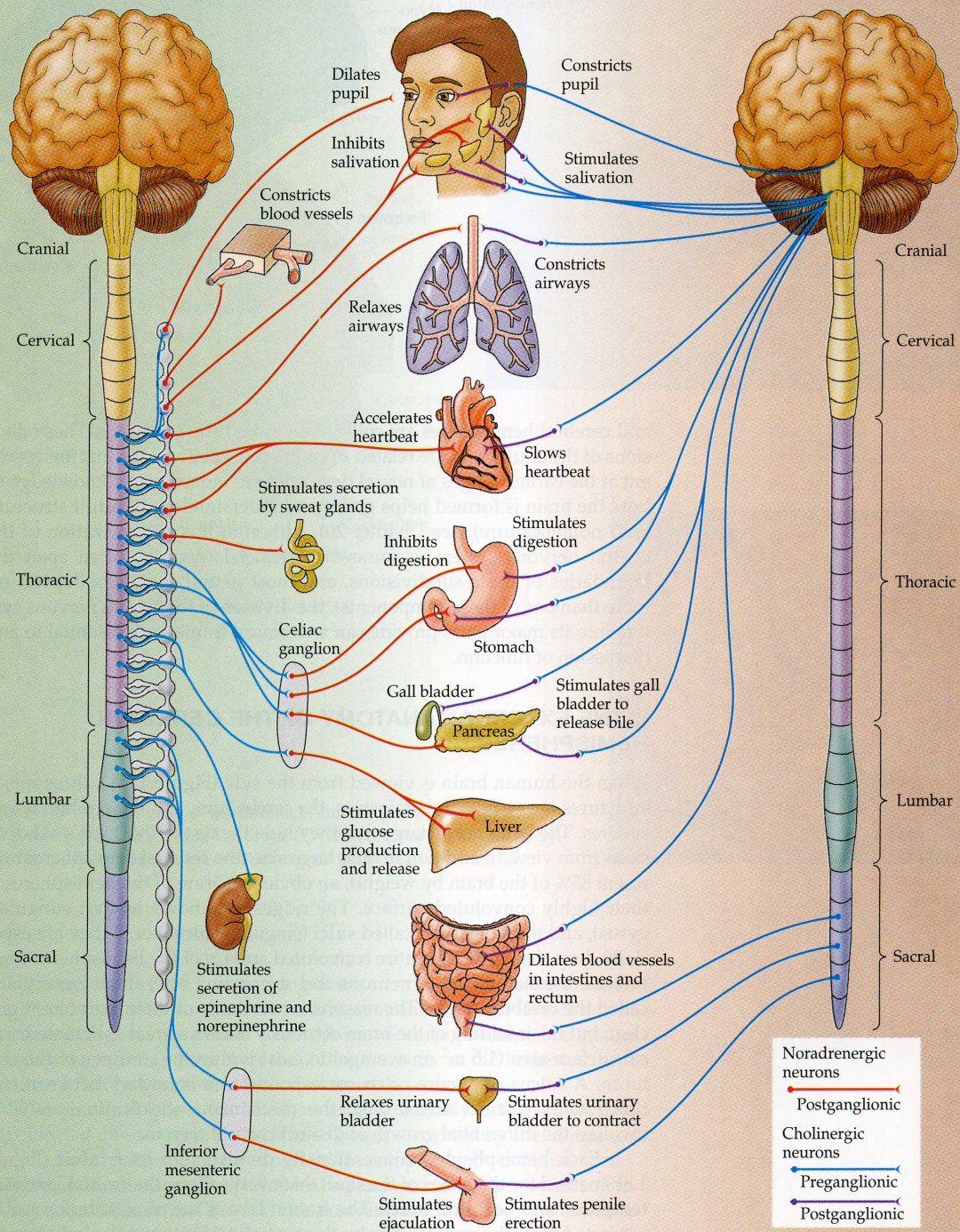
ad esempio a livello del cuore e dell'iride

2) **Complementarietà:**

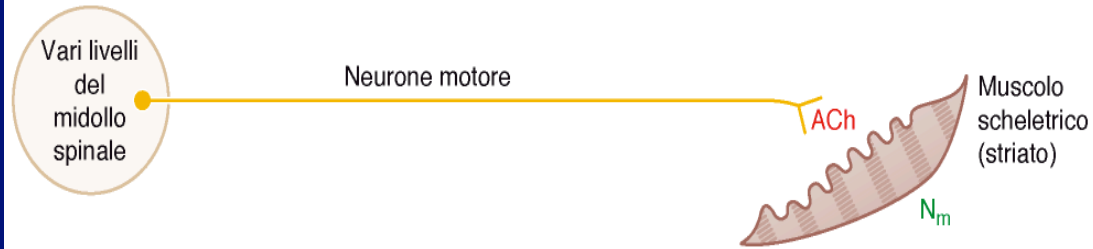
organi genitali maschili

3) **Scarsa interazione:**

ad esempio il controllo delle resistenze periferiche è principalmente dovuto al simpatico.



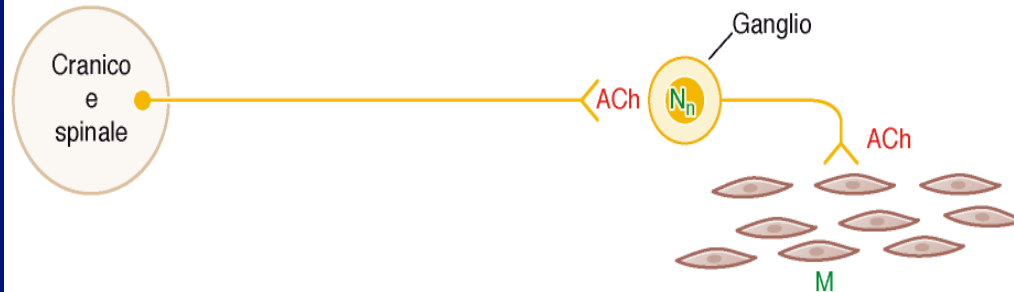
Sistema somatico



Recettori
nicotinici
 N_m

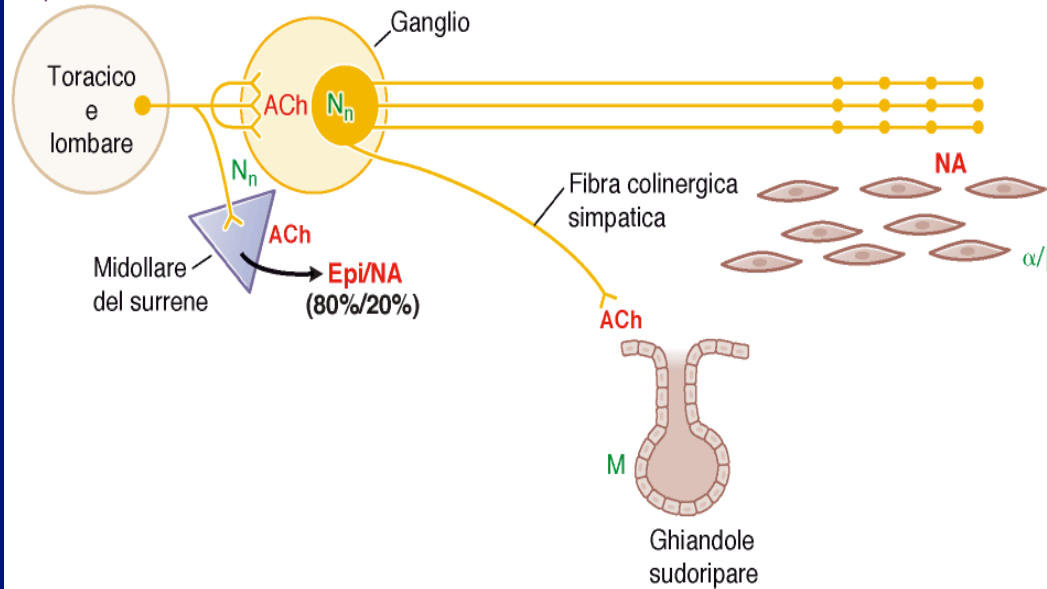
Sistema autonomo

Parasimpatico



Recettori
muscarinici
 M

Simpatico



Recettori
adrenergici
 α/β
Recettori
muscarinici
(ghiandole
sudoripare)
 M

FIBRE COLINERGICHE

L'acetilcolina (ACh) è la prima sostanza a cui sia stato attribuito il ruolo di neurotrasmettitore (Dale 1914). Sono fibre colinergiche:

- 1) Fibre pregangliari (sia simpatico che parasimpatico)
- 2) Fibre dirette al surrene
- 3) Fibre postgangliari parasimpatiche
- 4) Fibre postgangliari simpatiche dirette alle ghiandole sudoripare e alcune fibre simpatiche vasodilatatrici
- 5) Neuroni motori somatici
- 6) Neuroni nel sistema nervoso centrale.

Principali nuclei colinergici:

- nucleo basale magnocellulare di Meynert (proiezioni corticali) e nucleo della banda di Broca (proiezioni all'ippocampo) importanti nel controllo delle funzioni cognitive
- interneuroni nello striato (controllo motorio)

FIBRE ADRENERGICHE

- 1) Fibre simpatiche postgangliari (noradrenalina)
- 2) Neuroni del sistema nervoso centrale
(adrenalina, dopamina, noradrenalina)

ORGAN SYSTEM	SYMPATHETIC EFFECT^a	ADRENERGIC RECEPTOR TYPE^b	PARASYMPATHETIC EFFECT^a	CHOLINERGIC RECEPTOR TYPE^b
-------------------------	---	---	---	--

<i>Eye</i>				
Radial muscle, iris	Contraction (mydriasis)++	α_1		
Sphincter muscle, iris			Contraction (miosis)+++	M ₃ , M ₂
Ciliary muscle	Relaxation for far vision ⁺	β_2	Contraction for near vision+++	M ₃ , M ₂
Lacrimal glands	Secretion+		Secretion+++	M ₃ , M ₂

ORGAN SYSTEM	SYMPATHETIC EFFECT ^a	ADRENERGIC RECEPTOR TYPE ^b	PARASYMPATHETIC EFFECT ^a	CHOLINERGIC RECEPTOR TYPE ^b
<i>Heart^c</i>				
Sinoatrial node	Increase in heart rate++	$\beta_1 > \beta_2$	Decrease in heart rate+++	$M_2 \gg M_3$
Atria	Increase in contractility and conduction velocity++	$\beta_1 > \beta_2$	Decrease in contractility++ and shortened AP duration	$M_2 \gg M_3$
Atrioventricular node	Increase in automaticity and conduction velocity++	$\beta_1 > \beta_2$	Decrease in conduction velocity; AV block+++	$M_2 \gg M_3$
His–Purkinje system	Increase in automaticity and conduction velocity	$\beta_1 > \beta_2$	Little effect	$M_2 \gg M_3$
Ventricle	Increase in contractility, conduction velocity, automaticity and rate of idioventricular pacemakers+++	$\beta_1 > \beta_2$	Slight decrease in contractility	$M_2 \gg M_3$

ORGAN SYSTEM	SYMPATHETIC EFFECT ^a	ADRENERGIC RECEPTOR TYPE ^b	PARASYMPATHETIC EFFECT ^a	CHOLINERGIC RECEPTOR TYPE ^b
Coronary	Constriction+; dilation ^e ++	$\alpha_1, \alpha_2; \beta_2$	No innervation ^h	—
Skin and mucosa	Constriction+++	α_1, α_2	No innervation ^h	—
Skeletal muscle	Constriction; dilation ^{e,f} ++	$\alpha_1; \beta_2$	Dilation ^{g,h} (?)	—
Cerebral	Constriction (slight)	α_1	No innervation ^h	—
Pulmonary	Constriction+; dilation	$\alpha_1; \beta_2$	No innervation ^h	—
Abdominal viscera	Constriction +++; dilation +	$\alpha_1; \beta_2$	No innervation ^h	—
Salivary glands	Constriction+++	α_1, α_2	Dilation ^h ++	M ₃
Renal	Constriction++; dilation++	$\alpha_1, \alpha_2;$ β_1, β_2	No innervation ^h	
(Veins) ^d	Constriction; dilation	$\alpha_1, \alpha_2; \beta_2$		

ORGAN SYSTEM	SYMPATHETIC EFFECT ^a	ADRENERGIC RECEPTOR TYPE ^b	PARASYMPATHETIC EFFECT ^a	CHOLINERGIC RECEPTOR TYPE ^b
<i>Endothelium</i>			Activation of NO synthase ^h	M ₃
<i>Lung</i>				
Tracheal and bronchial smooth muscle	Relaxation	β_2	Contraction	M ₂ = M ₃
Bronchial glands	Decreased secretion, increased secretion	α_1	Stimulation	M ₃ , M ₂
		β_2		

ORGAN SYSTEM	SYMPATHETIC EFFECT ^a	ADRENERGIC RECEPTOR TYPE ^b	PARASYMPATHETIC EFFECT ^a	CHOLINERGIC RECEPTOR TYPE ^b
<i>Stomach</i>				
Motility and tone	Decrease (usually) ⁱ +	$\alpha_1, \alpha_2, \beta_1, \beta_2$	Increase ⁱ +++	M ₂ = M ₃
Sphincters	Contraction (usually)+	α_1	Relaxation (usually)+	M ₃ , M ₂
Secretion	Inhibition	α_2	Stimulation++	M ₃ , M ₂
<i>Intestine</i>				
Motility and tone	Decrease ^h +	$\alpha_1, \alpha_2, \beta_1, \beta_2$	Increase ⁱ +++	M ₃ , M ₂
Sphincters	Contraction+	α_1	Relaxation (usually)+	M ₃ , M ₂
Secretion	Inhibition	α_2	Stimulation++	M ₃ , M ₂

ORGAN SYSTEM	SYMPATHETIC EFFECT ^a	ADRENERGIC RECEPTOR TYPE ^b	PARASYMPATHETIC EFFECT ^a	CHOLINERGIC RECEPTOR TYPE ^b
<i>Gallbladder and ducts</i>	Relaxation+	β_2	Contraction+	M
<i>Kidney</i>				
Renin secretion	Decrease+; increase++	$\alpha_1; \beta_1$	No innervation	—
<i>Urinary bladder</i>				
Detrusor	Relaxation+	β_2	Contraction+++	$M_3 > M_2$
Trigone and sphincter	Contraction++	α_1	Relaxation++	$M_3 > M_2$
<i>Ureter</i>				
Motility and tone	Increase	α_1	Increase (?)	M

ORGAN SYSTEM	SYMPATHETIC EFFECT ^a	ADRENERGIC RECEPTOR TYPE ^b	PARASYMPATHETIC EFFECT ^a	CHOLINERGIC RECEPTOR TYPE ^b
<i>Uterus</i>	Pregnant contraction;	α_1		
	Relaxation	β_2	Variable ^j	M
	Nonpregnant relaxation	β_2		
<i>Sex organs, male</i>	Ejaculation+++	α_1	Erection+++	M ₃

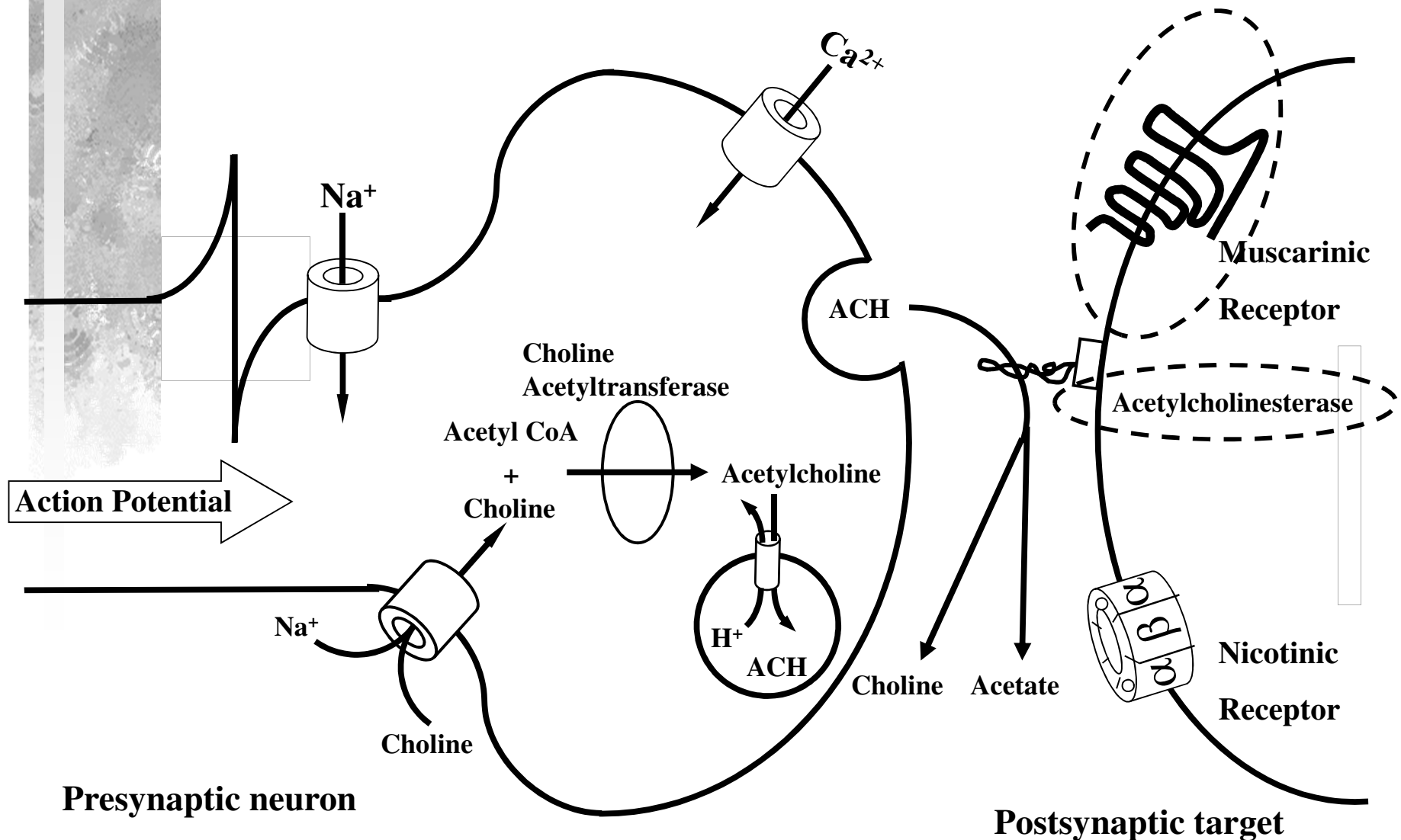
ORGAN SYSTEM	SYMPATHETIC EFFECT ^a	ADRENERGIC RECEPTOR TYPE ^b	PARASYMPATHETIC EFFECT ^a	CHOLINERGIC RECEPTOR TYPE ^b
<i>Skin</i>				
Pilomotor muscles	Contraction++	α_1		
Sweat glands	Localized secretion ^k ++	α_1		
	Generalized secretion+++			M ₃ , M ₂
<i>Spleen capsule</i>	Contraction+++	α_1	—	—
	Relaxation+	β_2	—	
<i>Adrenal medulla</i>	—			
	Secretion of epinephrine and norepinephrine			N (α_3) ₂ (β_4) ₃ ; M (secondarily)

ORGAN SYSTEM	SYMPATHETIC EFFECT ^a	ADRENERGIC RECEPTOR TYPE ^b	PARASYMPATHETIC EFFECT ^a	CHOLINERGIC RECEPTOR TYPE ^b
<i>Skeletal muscle</i>	Increased contractility; glycogenolysis; K ⁺ uptake	β_2	—	—
<i>Liver</i>	Glycogenolysis and gluconeogenesis+++	$\alpha_1, \quad 2$	—	—
<i>Pancreas</i>				
Acini	Decreased secretion ⁺	α_1	Secretion ⁺⁺	M ₃ , M ₂
Islets (cells)	Decreased secretion ⁺⁺⁺	α_2	—	
	Increased secretion ⁺	β_2		

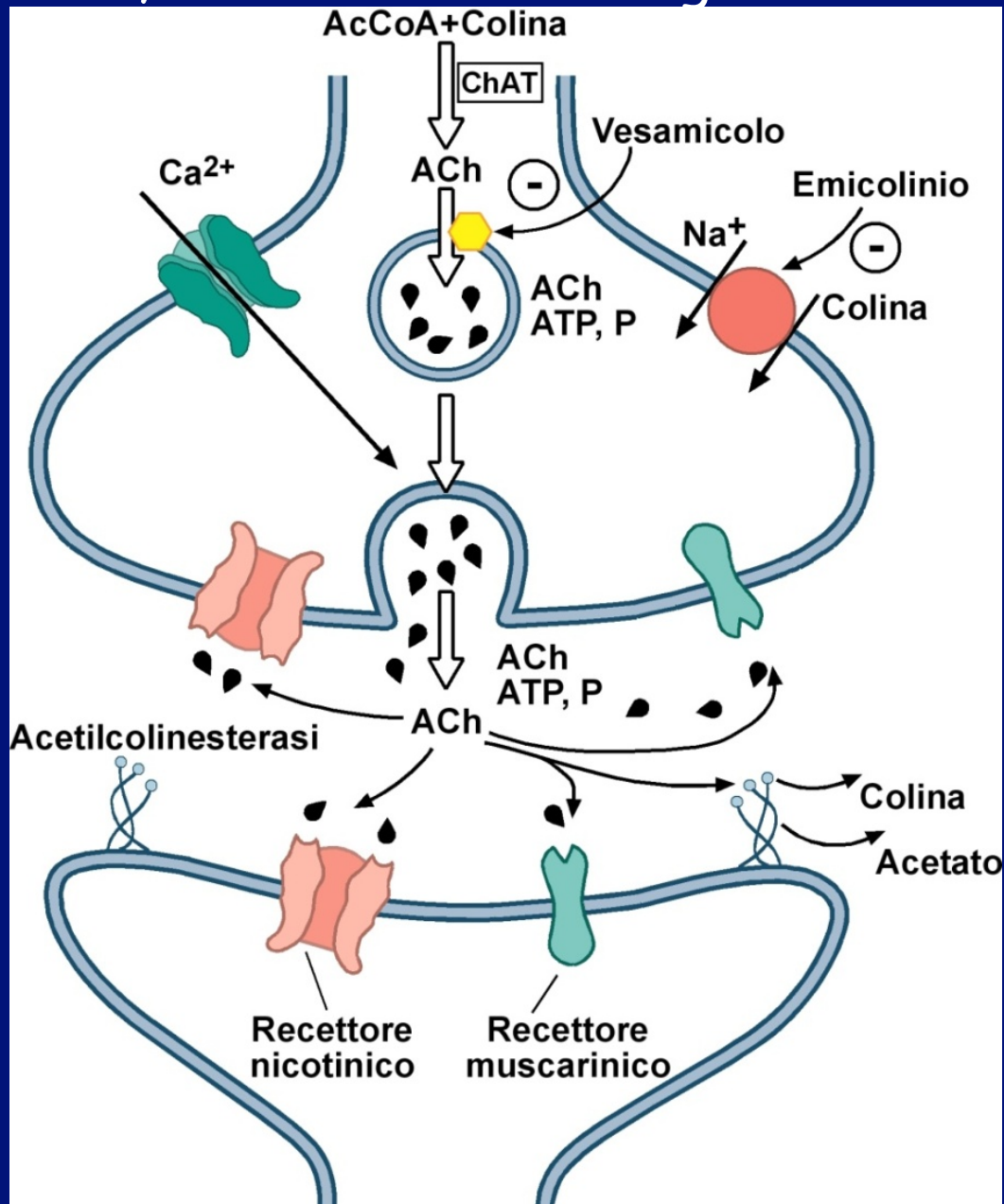
ORGAN SYSTEM	SYMPATHETIC EFFECT ^a	ADRENERGIC RECEPTOR TYPE ^b	PARASYMPATHETIC EFFECT ^a	CHOLINERGIC RECEPTOR TYPE ^b
<i>Fat cells^l</i>	Lipolysis+++; (thermogenesis)	$\alpha_1, \beta_1,$ β_2, β_3	—	—
	Inhibition of lipolysis	α_2		
<i>Salivary glands</i>	K ⁺ and water secretion+	α_1	K ⁺ and water secretion+++	M ₃ , M ₂
<i>Nasopharyngeal glands</i>	—		Secretion++	M ₃ , M ₂
<i>Pineal glands</i>	<u>Melatonin</u> synthesis		—	
<i>Posterior pituitary</i>	<u>ADH</u> secretion	β_1	—	

ORGAN SYSTEM	SYMPATHETIC EFFECT ^a	ADRENERGIC RECEPTOR TYPE ^b	PARASYMPATHETIC EFFECT ^a	CHOLINERGIC RECEPTOR TYPE ^b
<i>Autonomic nerve endings</i>				
Sympathetic terminals				
Autoreceptor	Inhibition of NE release	$\alpha_{2A} > \alpha_{2C} (\alpha_{2B})$		
Heteroreceptor	—		Inhibition of NE release	M ₂ , M ₄
Parasympathetic terminal	—			
Autoreceptor			Inhibition of ACh release	M ₂ , M ₄
Heteroreceptor	Inhibition of ACh release	$\alpha_{2A} > \alpha_{2C}$		

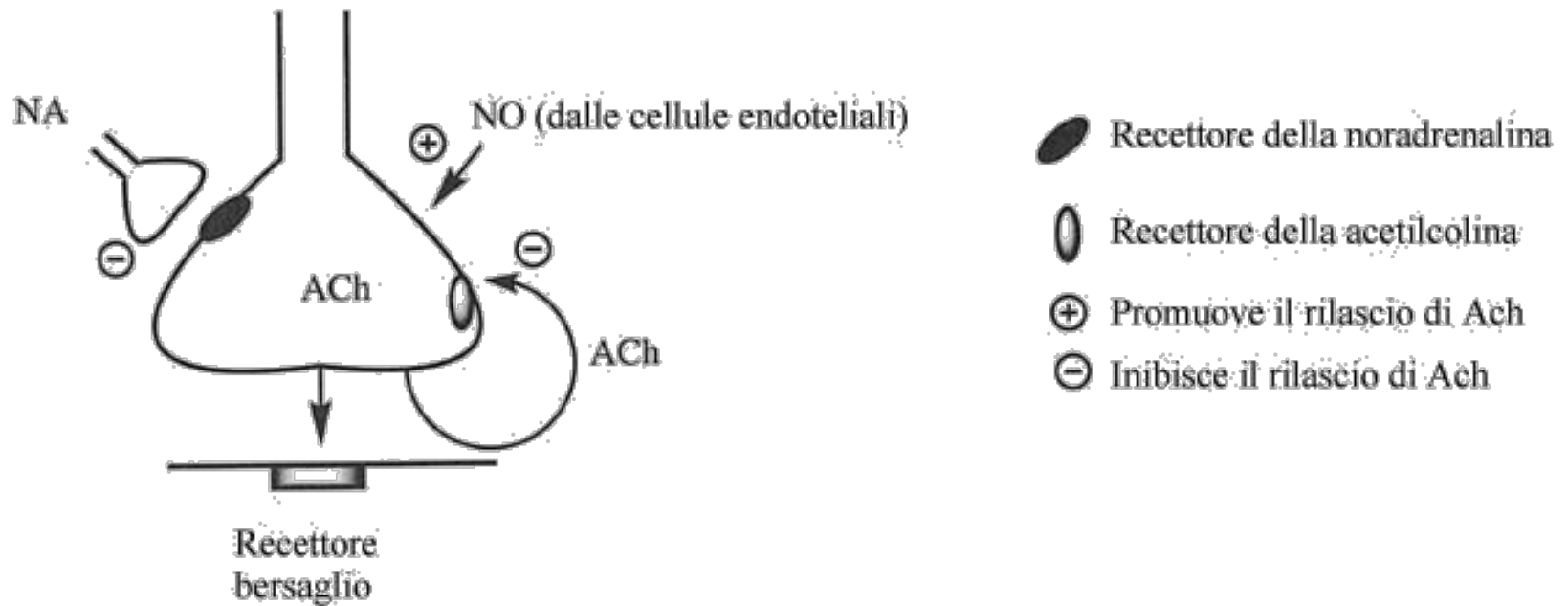
Pharmacologic manipulation of the cholinergic system



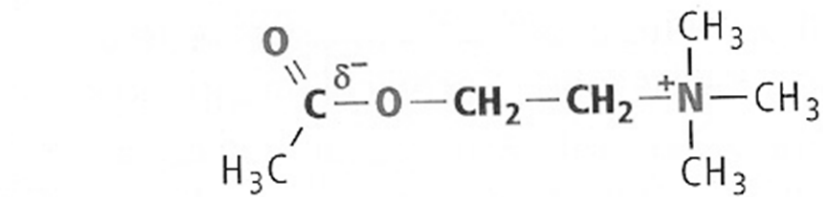
Meccanismi di sintesi, rilascio e degradazione dell'acetilcolina, e azioni farmacologiche di alcuni composti



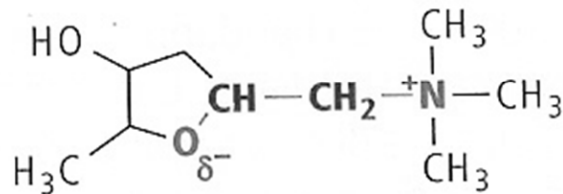
Controllo presinaptico della trasmissione colinergica



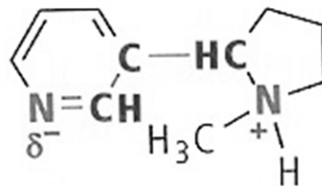
RECETTORI PER L'ACETILCOLINA



Acetilcolina

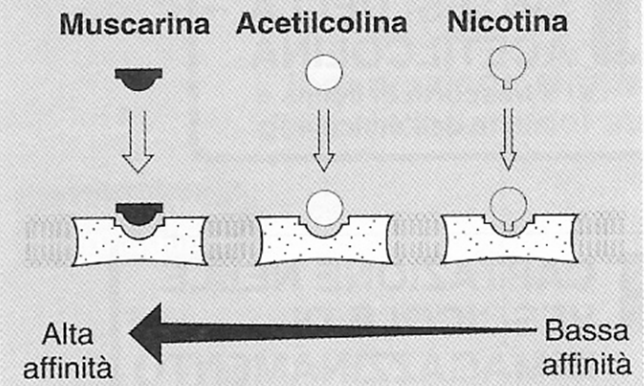


Muscarina

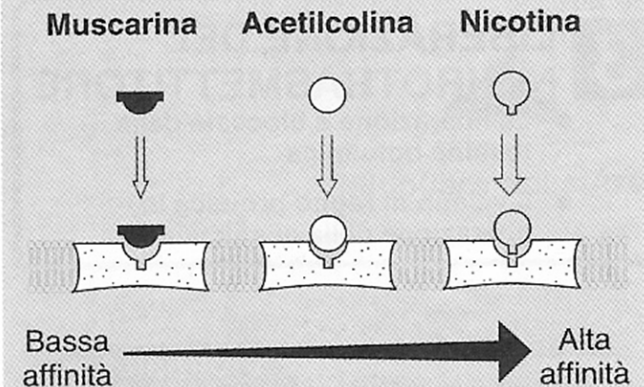


Nicotina

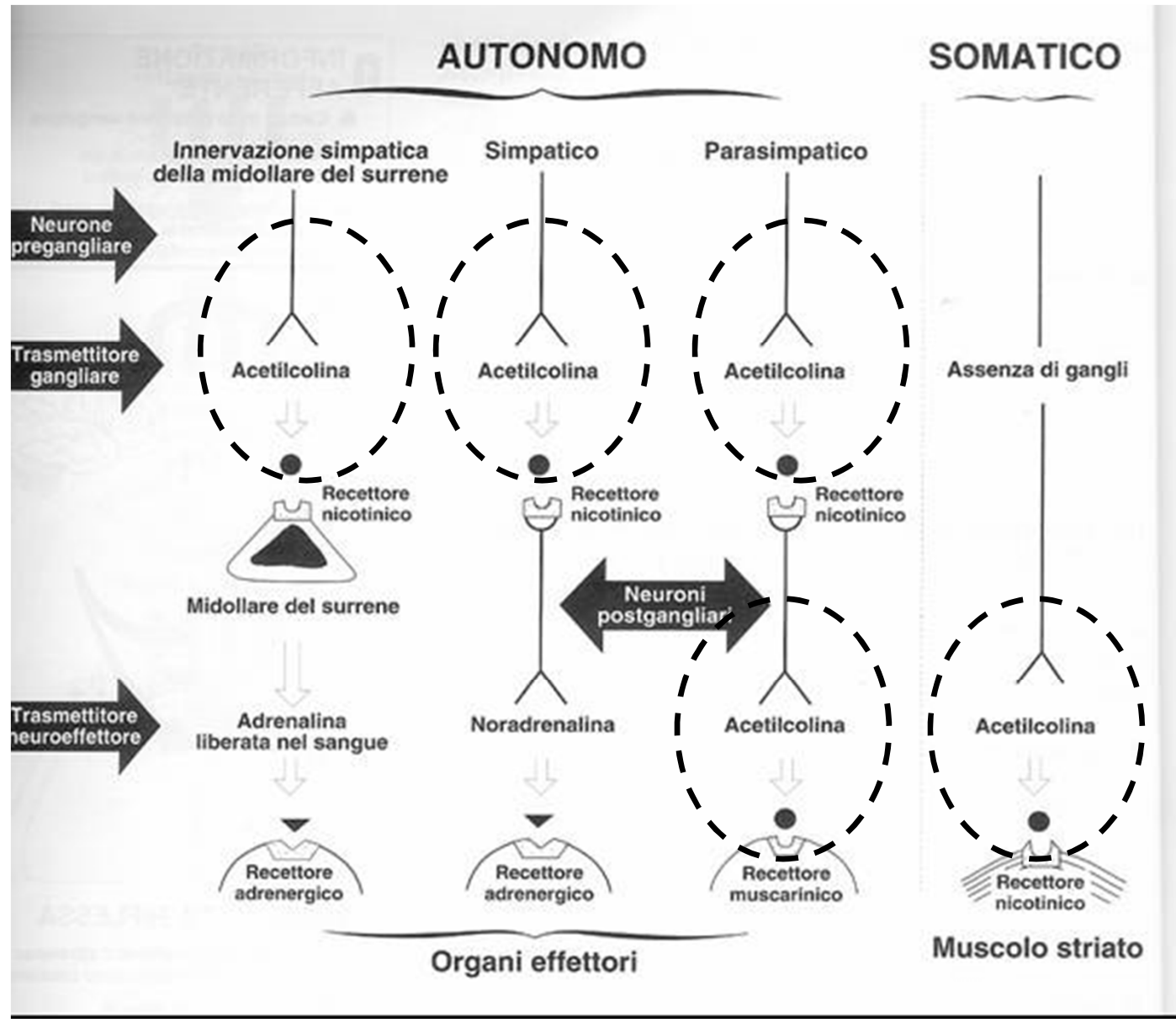
A Recettori muscarinici



B Recettori nicotinici



AGONISTI COLINERGICI



Recettori Nicotinici

Ce ne sono 3 sottotipi: gangliari, muscolari, neuronali. Si tratta di eteropentameri che differiscono per la aggregazione di diverse subunità:

- 9 tipi di α
- 4 tipi di β
- 1 tipo di γ
- 1 tipo di δ
- 1 tipo di ϵ

Il recettore nicotinico individua un canale ionico di membrana che controlla la permeabilità al Na^+ e K^+ ; il recettore ($\alpha 7$) neuronale controlla l'ingresso di Ca^{++} .

L'attivazione del recettore avviene quando 2 molecole di ACh si legano a 2 subunità α del recettore

Recettori Muscarinici

Sono localizzati in strutture effettrici autonome e nel SNC.

Sono stati clonati 5 sottotipi di recettore muscarinico (m1- m5), però la caratterizzazione farmacologica è buona solo per 3 sottotipi (M1-M3).

- o Gli M1 aumentano la secrezione gastrica
- o Gli M2 mediano gli effetti vagali sul cuore e fungono da autorecettori sulle terminazioni colinergiche
- o Gli M3 hanno funzioni eccitatorie su ghiandole e fibre muscolari
- o La funzione di M4 ed M5 (presenti soprattutto nel cervello) è oggetto di studio.

• Occhio:	
iride (sfintere della pupilla)	miosi.
Muscolo ciliare	contrazione, visione vicina, riduzione pressione endoculare
• Ghiandole salivari, lacrimali, sudoripare	Aumentata secrezione
• Bronchi	Costrizione, aumento secrezione
• Cuore	Effetto cronotropo, dromotropo e isotropo negativo
• Albero vascolare	Liberazione di NO da endotelio, vasodilatazione
• Stomaco e intestino	Aumento secrezioni e tono, rilassamento sfinteri
• Vescica urinaria	Contrazione detrusore, rilassamento sfinteri
• Sistema riproduttivo maschile	Erezione
• Muscoli scheletrici	Contrazione
• Ghiandole surrenali	Liberazione adrenalina
• Gangli periferici	Attivazione di gangli simpatici e parasimpatici

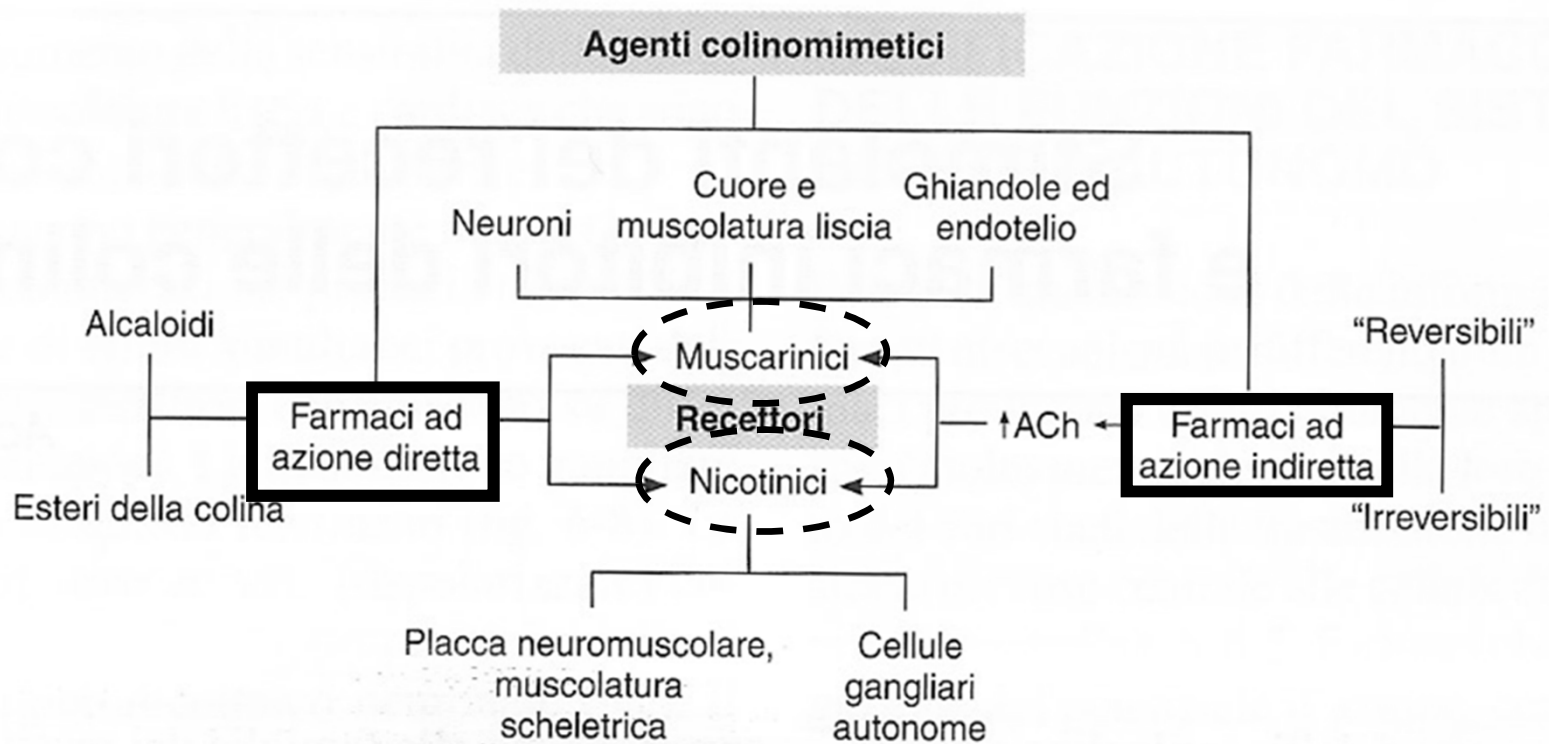


Figura 7-1. I principali gruppi di farmaci che attivano i recettori colinergici, recettori e tessuti bersaglio.

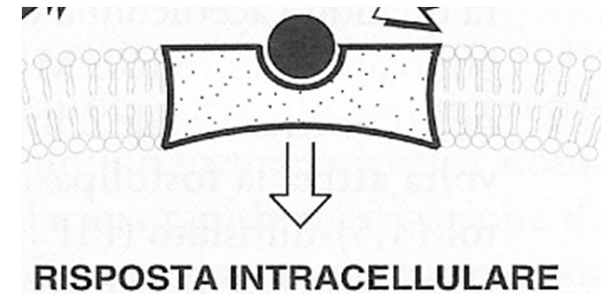
PARASIMPATICOMIMETICI

AGONISTI COLINERGICI

AD AZIONE DIRETTA

- Acetilcolina
- Betanecolo
- Carbacolo
- Pilocarpina

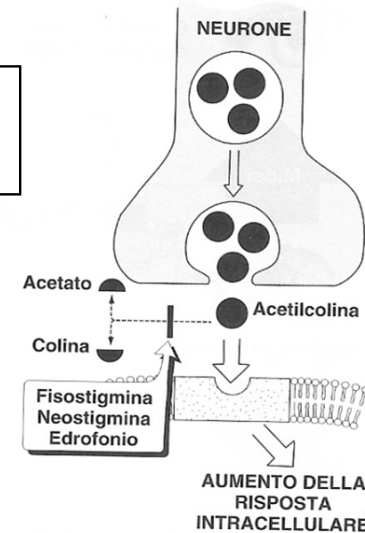
Riproducono gli effetti dell'Ach legandosi ai colinocettori



AD AZIONE INDIRETTA (anticolinesterasici reversibili)

- Edrofonio
- Fisostigmina
- Neostigmina
- Piridostigmina

Prolungano la durata di vita dell'Ach



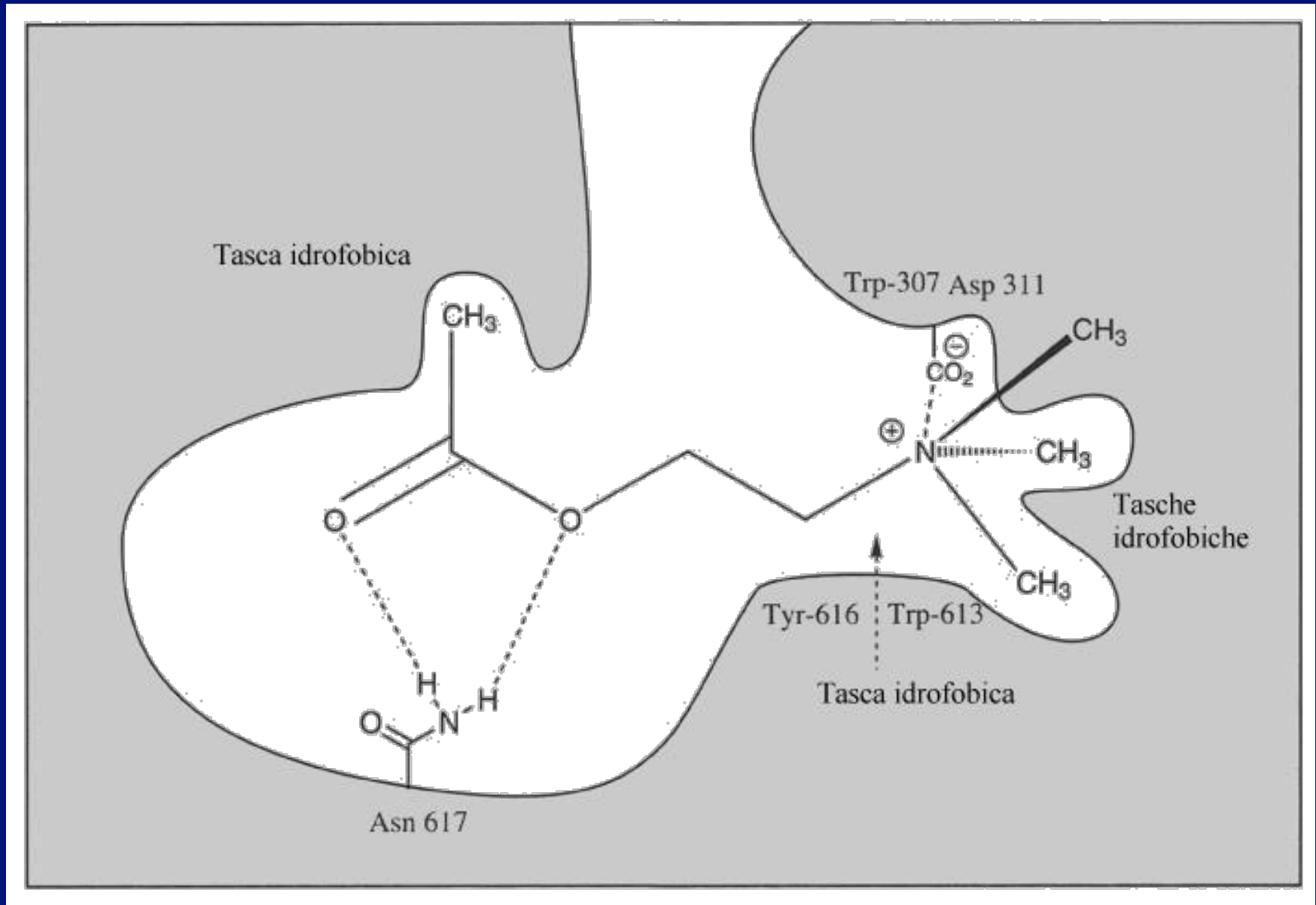
AD AZIONE INDIRETTA (anticolinesterasici irreversibili)

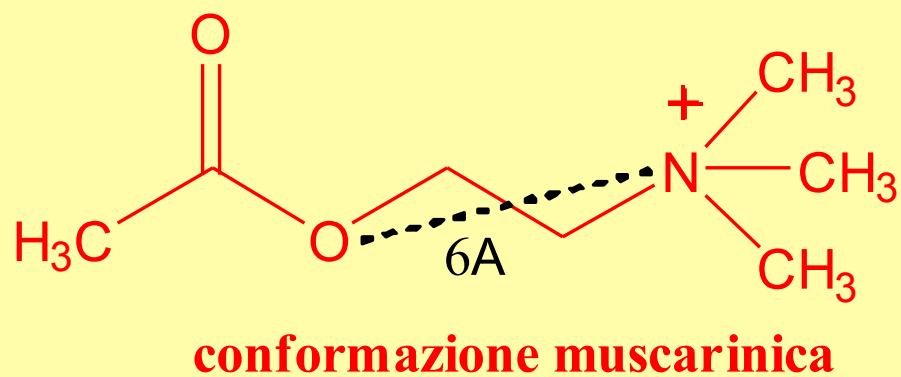
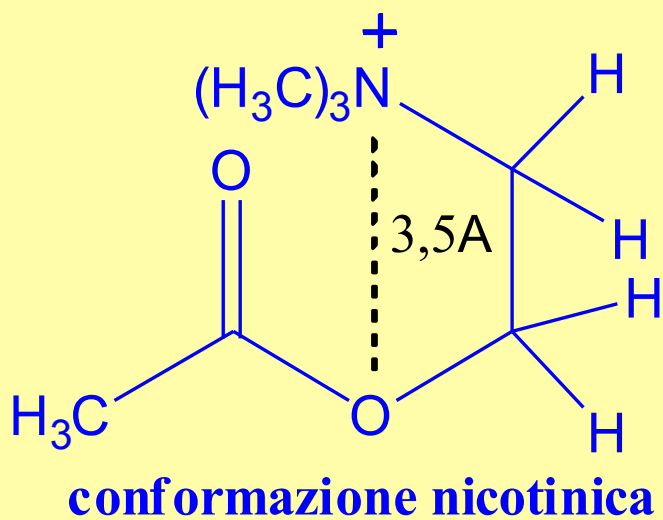
- Ecotiofato
- Isoflurofato

RIATTIVAZIONE DELLA ACETILCOLINESTERASI

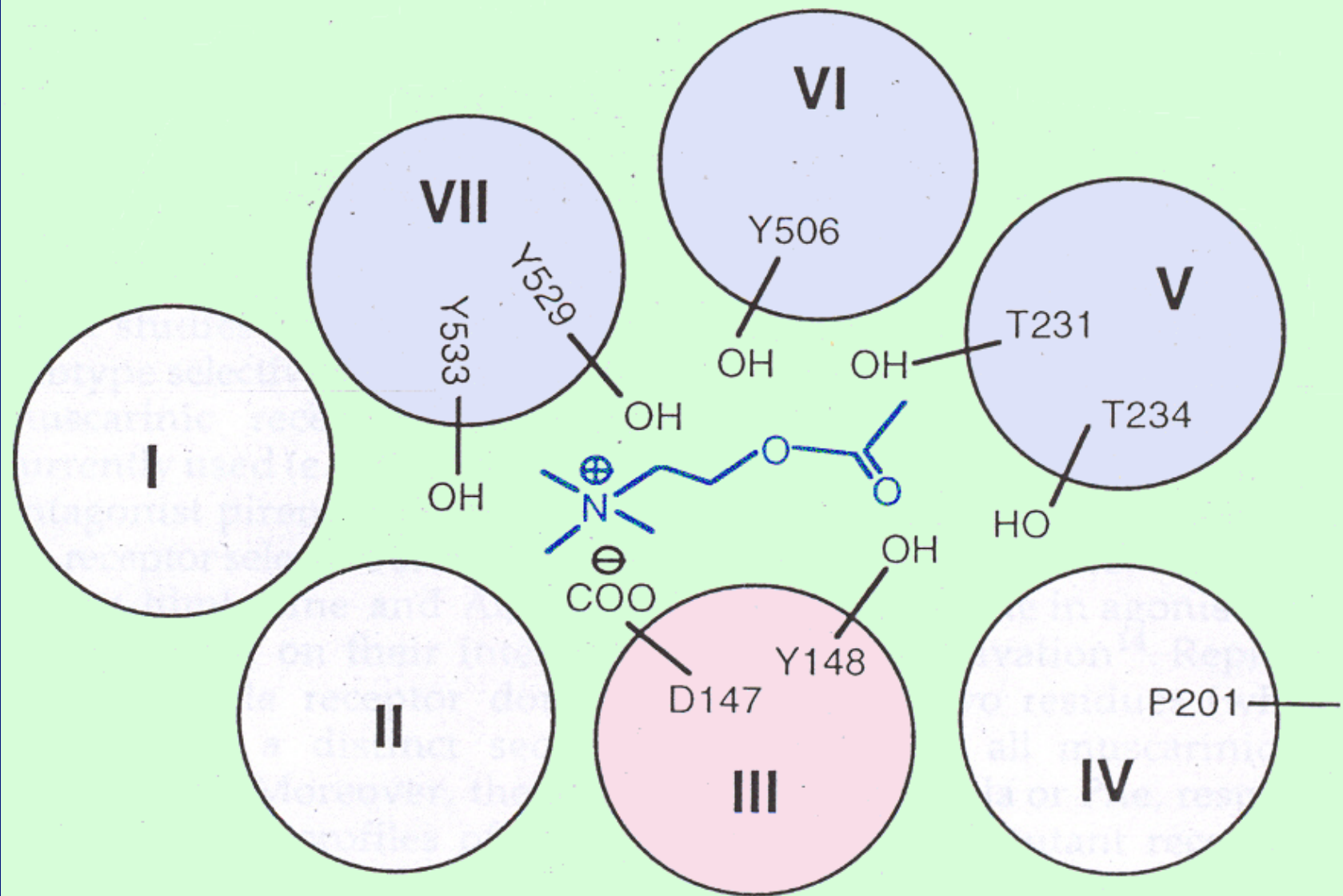
- Pralidossima

Modello generale per l'interazione dell' ACh con il recettore (M o N)



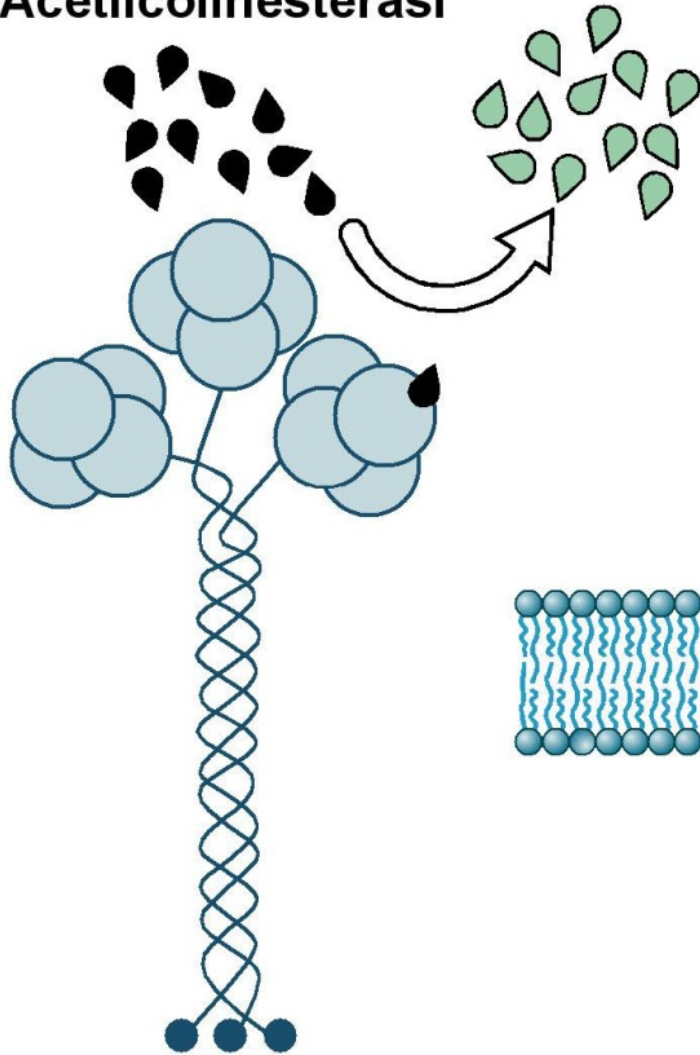


Recettore muscarinico M_3



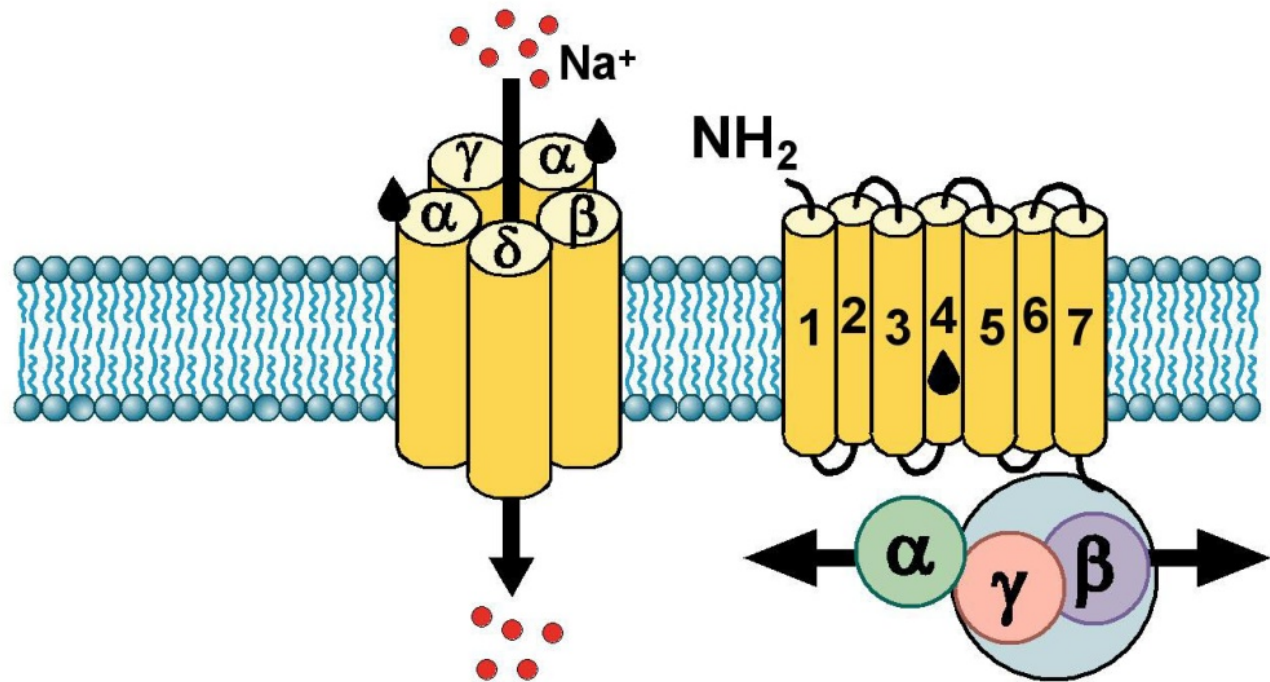
Rappresentazione schematica dell'enzima acetilcolinesterasi, e dei recettori muscarinico e nicotinico

Acetilcolinesterasi



Nicotinico

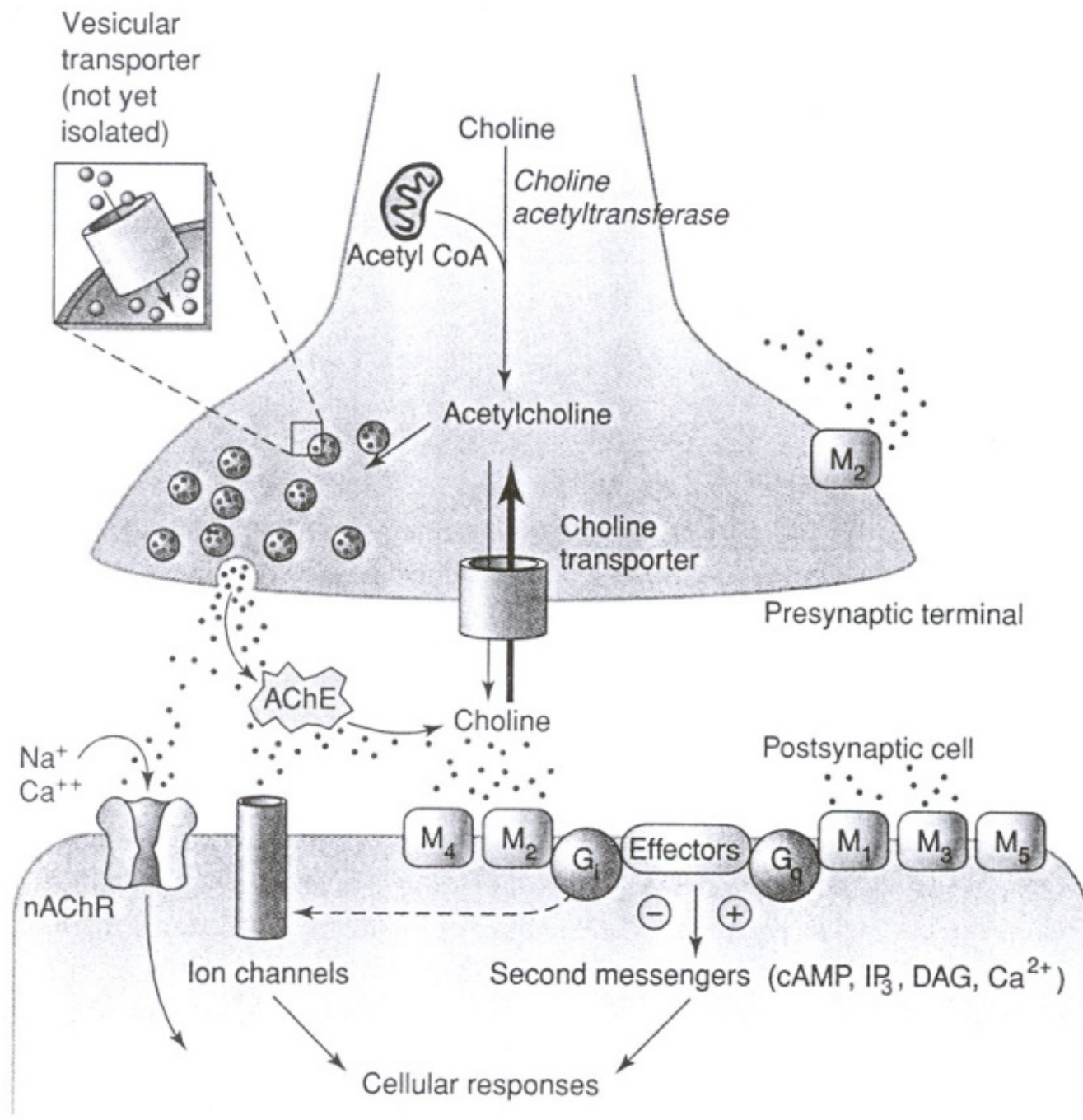
Muscarinico



● Acetilcolina

● Acetilcolina degradata

● Na^+

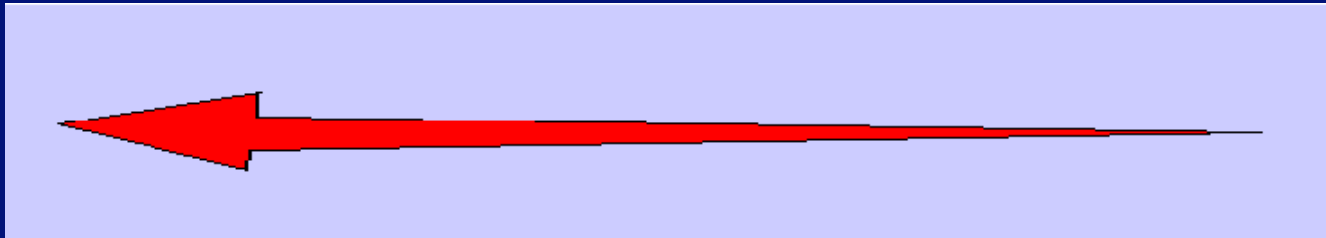


AGONISTI COLINERGICI AD AZIONE DIRETTA

AGONISTI MUSCARINICI

Recettore muscarinico

Recettore nicotinico



Alta affinità

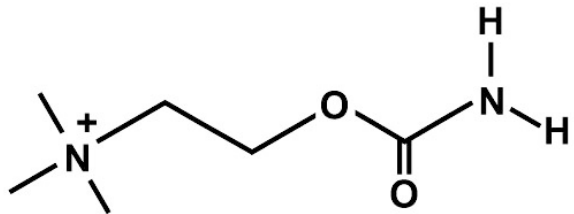
Bassa affinità

RECETTORE MUSCARINICO

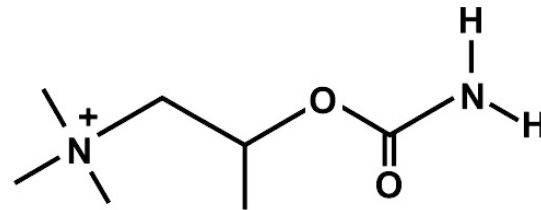
- M₁ TERMINAZIONI NERVOSE: MIOSI per costrizione del muscolo sfintere pupillare, BLOCCO RIFLESSO DELL' ACCOMODAZIONE, DOLORE OCULARE, CONGESTIONE CONGIUNTIVALE, RIDUZIONE DELLA VISTA, SPASMO CILIARE.
- M₂ CUORE : Effetto cronotropo negativo sul nodo seno atriale, velocità di conduzione e periodo refrattario.
M. LISCIA VASALE: Marcata vasodilatazione ad endotelio intatto, per liberazione di EDRF (fattore rilassante derivante dall' endotelio=NO).
ALBERO BRONCHIALE: contrazione muscolatura liscia e secrezione ghiandolare.
GASTROINTESTINALE: ANORESSIA, NAUSEA E VOMITO, CRAMPI ADDOMINALI E DIARREA secrezioni e motilità. Rilassamento degli sfinteri.
- M₃ GHIANDOLE E MUSCOLATURA LISCIA: ESTREMA SALIVAZIONE, SUDORAZIONE, LACRIMAZIONE stimola attività secretoria delle ghiandole sudoripare, lacrimali e nasofaringee.
- M₄₋₅ SNC: i circuiti colinergici centrali sono implicati nelle funzioni cognitive superiori come la memoria, la regolazione del sonno-veglia, per cui la stimolazione dei recettori provoca sonnolenza e depressione generale del SNC

Sottotipo recettoriale	M ₁ ("neurale")	M ₂ ("cardiaco")	M ₃ ("ghiandolare /muscolo liscio")	M ₄	M ₅
Localizzazioni principali	SNC, corteccia, ippocampo.	Cuore: atri. Muscolo liscio: tratto gastrointestinale. SNC: distribuito ampiamente.	Ghiandole esocrine: gastriche, salivari ecc. Muscolo liscio: tratto gastrointestinale, occhi. Vasi sanguigni, endotelio.	Polmoni SNC: corteccia, striato.	SNC: espressione localizzata nella sostanza nera. Ghiandole salivari. Muscolo ciliare e dell'iride.
Risposte cellulari	↑ IP ₃ , DAG. Depolarizzazione Eccitazione (EPSP lento) ↑ conduttanza K ⁺	↓ Inibizione AMP _c ↓ Conduttanza Ca ²⁺ ↑ Conduttanza K ⁺	↑ Stimolazione IP ₃ ↑ [Ca ²⁺] _i	Come M ₂	Come M ₃
Risposte funzionali	Eccitazione SNC (Memoria) Secrezione gastrica	Inibizione cardiaca Inibizione neuronale Effetti muscarinici centrali come tremore o ipotermia	Secrezione gastrica e salivare. Contrazione del muscolo liscio del tratto GI. Accomodazione dell'occhio. Vasodilatazione	Aumento della locomozione	Ignoto
Agonisti (non selettivi, eccetto quelli in corsivo)	ACh Carbacolo Oxotremorina <i>McNA343</i>	Come M ₁	Come M ₁	Come M ₁	Come M ₁
Antagonisti (non selettivi eccetto quelli in corsivo)	Atropina Dicicloverina. Tolterodina Oxibutinina Ipratropio Pirenzepina Tossina MT del Mamba	Atropina Dicicloverina Tolterodina Oxibutinina Ipratropio Gallamina	Atropina Dicicloverina Tolterodina Oxibutinina Ipratropio	Atropina Dicicloverina Tolterodina Oxibutinina Ipratropio Tossina MT3 del Mamba	Atropina Dicicloverina Tolterodina Oxibutinina Ipratropio

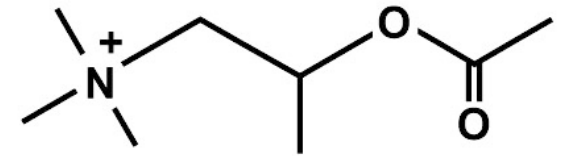
COLINOMIMETICI AD AZIONE DIRETTA



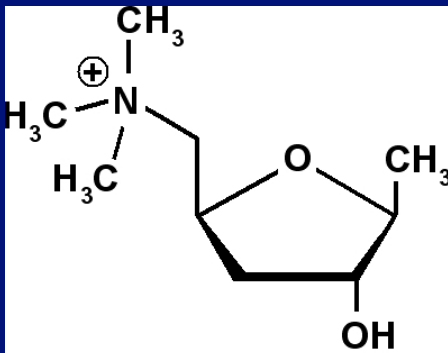
Carbacolo



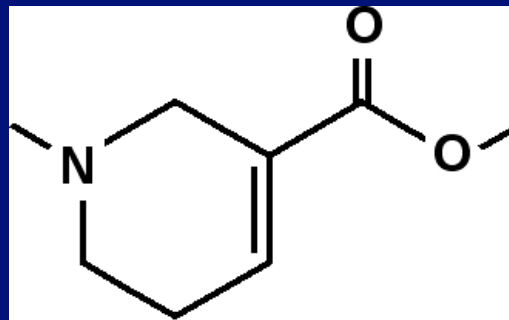
Betanecolo



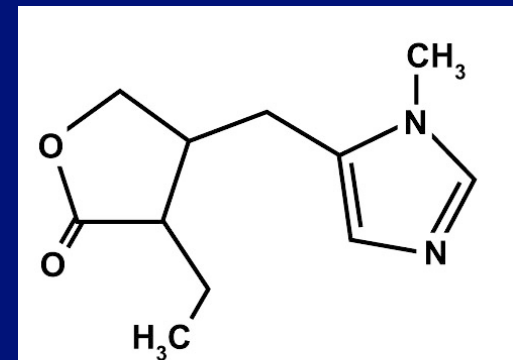
Metacolina



Muscarina



Arecolina



Pilocarpina

ALCALOIDI NATURALI

- MUSCARINA

(*Amanita muscaria*)



ALCALOIDI NATURALI

- PILOCARPINA

(*Pilocarpus jaborandi*)



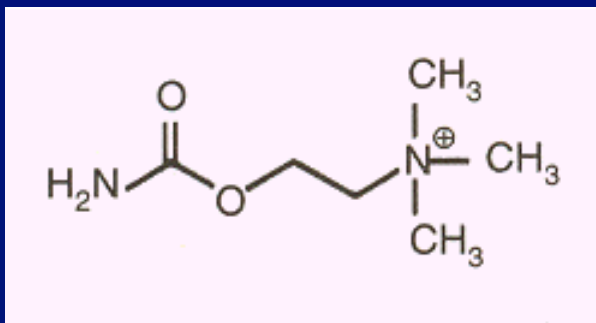
ALCALOIDI NATURALI

- ARECOLINA

(*Areca catechu*)



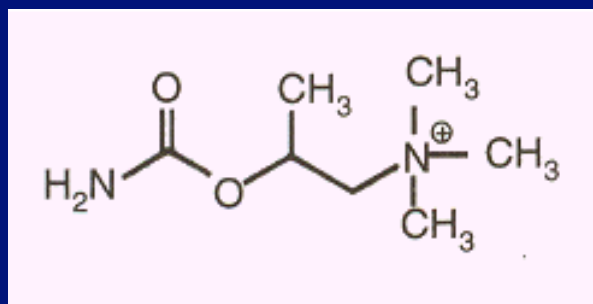
Esteri quaternari della colina



Carbacolo



Metacolina



Betanecolo

ridurre la sensibilità all'idrolisi da parte della colinesterasi
modificare l'affinità per i recettori muscarinici e nicotinici

Alcune proprietà farmacologiche degli esteri della colina e degli alcaloidi naturali

		Attività Muscarinica					Attività Nicotinica
Agonista muscarinico	Suscettibilità alle colinesterasi	Cardio-vascolare	Gastro-intestinale	Vescica urinaria	Occhio (applicazione topica)	Antagonismo da parte dell'atropina	
Acetilcolina	+++	++	++	++	+	+++	++
Metacolina	+	+++	++	++	+	+++	+
Carbacoilo	-	+	+++	+++	++	+	+++
Betanecolo	-	±	+++	+++	++	+++	-
Muscarina	-	+++	+++	+++	++	+++	-
Pilocarpina	-	+	+++	+++	++	+++	-

Azioni farmacologiche

Apparato cardiovascolare

Vasodilatazione generalizzata [recettori M non legati al sistema PS];
Effetto cronotropo negativo [su cellule del miocardio atriale (effetto sul tempo di conduzione e sulla refrattarietà → alterazioni elettrocardiografiche)].

Apparato digerente

Aumento del tono e dell'ampiezza delle contrazioni ed attività peristaltica di stomaco e intestino [betanecolo 40-80 mg/die x 2-4 dies e carbacolo in stasi postoperatoria, atonia e ritenzione gastrica post vagotomia bilaterale o megacolon congenito; metacolina meno indicata perché dà nausea, vomito, crampi e defecazione]

Apparato urinario

Effetto selettivo sul muscolo detrusore della vescica (Carbacolo e Betanecolo) → diminuzione della capacità ed aumento delle onde peristaltiche vescicali. Utili in caso di ritenzione urinaria da ostruzione non-organica [Betanecolo 5-30 mg/die]

Occhio

Miosi [Ach usata in casi di brevi interventi chirurgici oculari; Metacolina nella terapia degli attacchi acuti di glaucoma congestizio; Pilocarpina per il glaucoma ad angolo aperto]

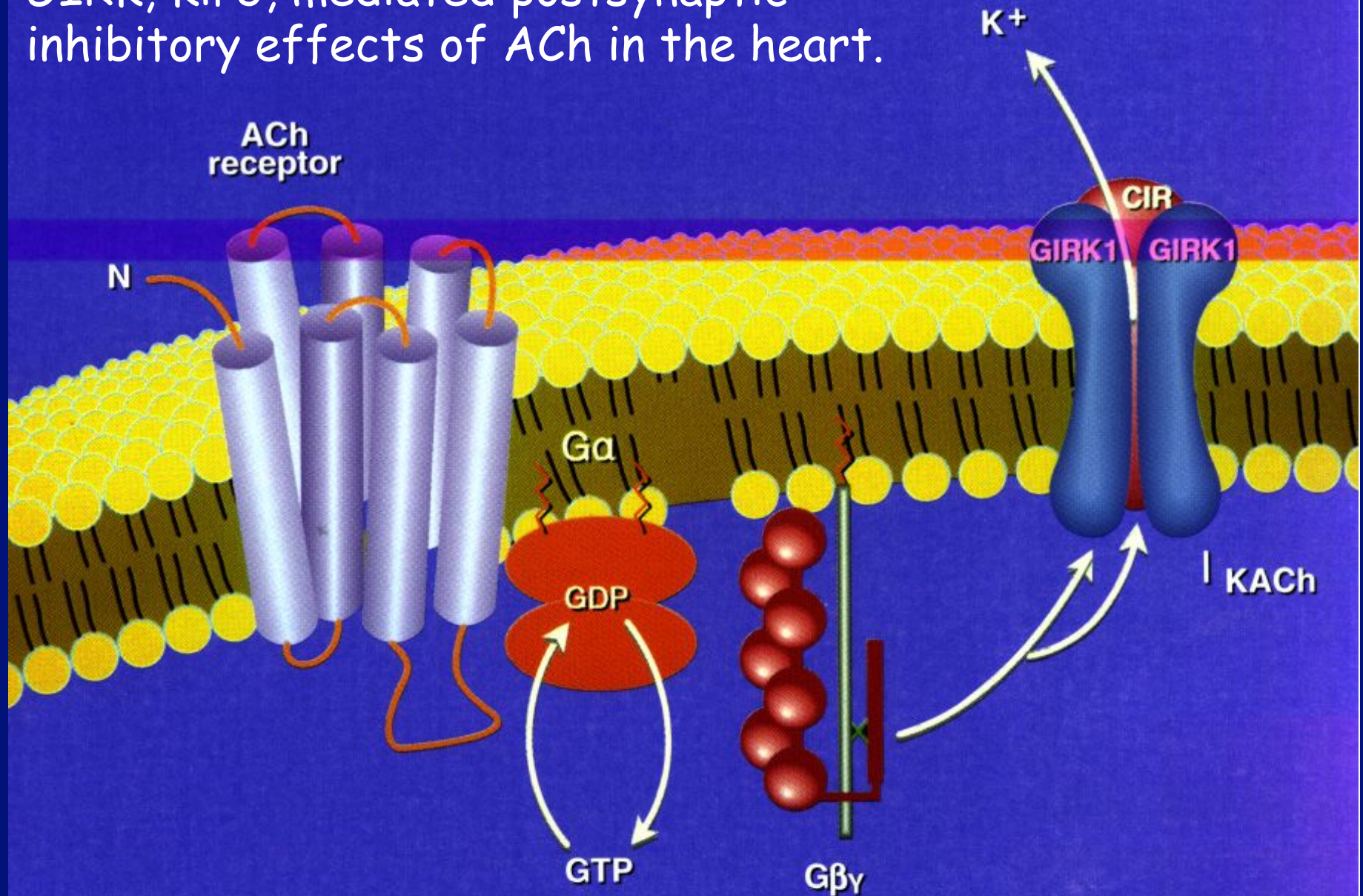
Sistema cardiovascolare (prevele fisiologicamente l'azione del simpatico)

Effetti Ach sulla funzione cardiaca:

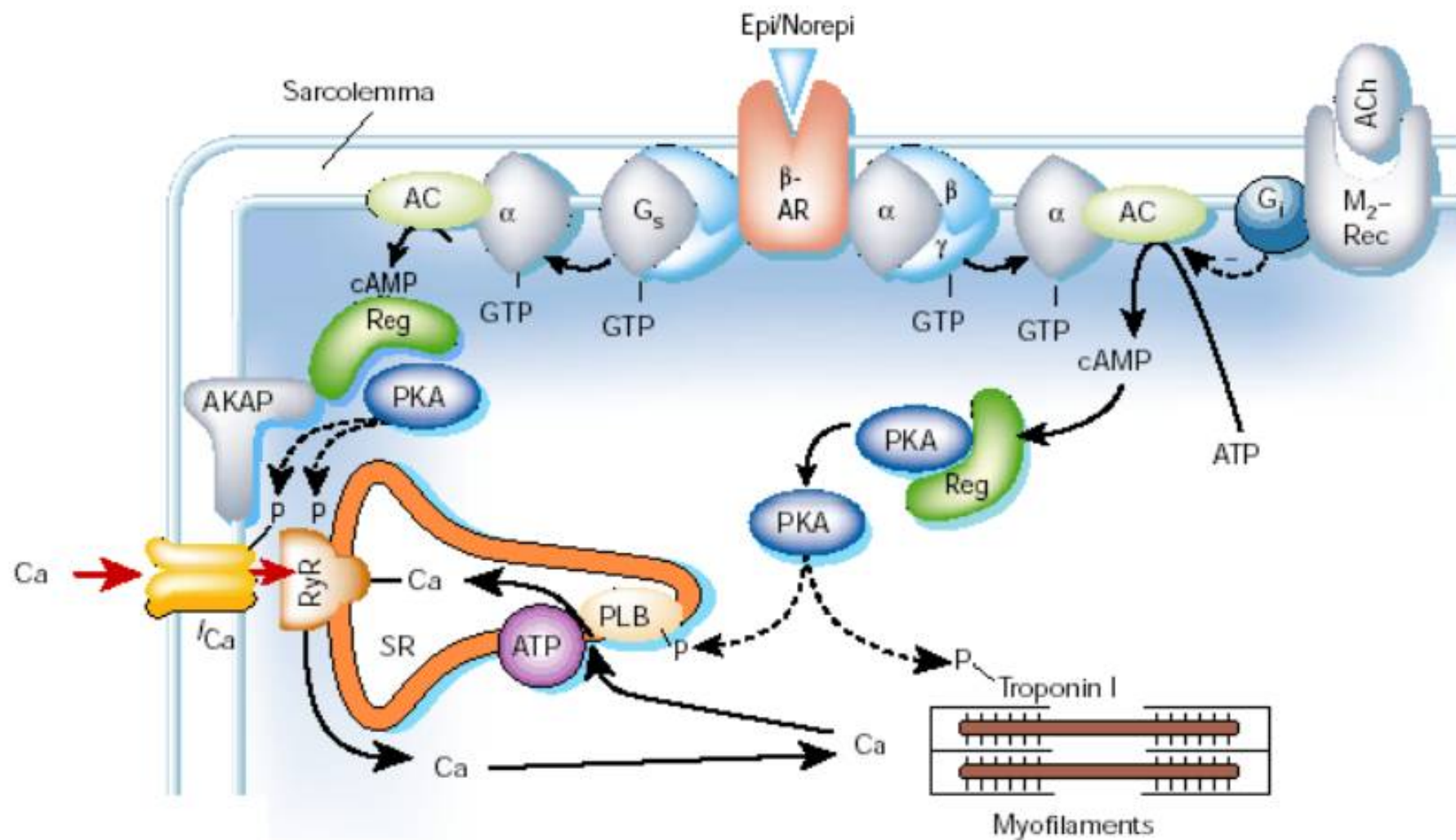
-) diminuzione della frequenza cardiaca (effetto cronotropo negativo)**
-) riduzione nella velocità di conduzione nel tessuto specializzato dei nodi senoatriale (SA), atrioventricolare (AV) (effetto dromotropo negativo)**
-) diminuzione della forza di contrazione cardiaca (effetto inotropo negativo)**
-) diminuzione della eccitabilità cardiaca (effetto batmotropo negativo)**

Alcuni degli effetti sopra descritti possono essere mascherati dalle risposte riflesse.

GIRK, Kir3, mediated postsynaptic inhibitory effects of ACh in the heart.



GIRK channel switched on by $G\beta\gamma$ following activation of ACh receptor



Cardiocircolatorio

Si osserva come per l'Ach ipotensione e la bradicardia: prodotte per infusione endovenosa continua.

Dopo la somministrazione sottocutanea si osserva un calo transitorio di pressione e si ha tachicardia riflessa compensatoria. Occorre somministrare dosi elevate per osservare bradicardia.



Vasodilatazione (recettori M_3) via EDRF.

Tratto gastrointestinale

Tutti i composti di questa classe sono in grado di produrre nel tratto gastrointestinale un aumento:



- - del tono
- - dell'ampiezza delle contrazioni
- - dell'attività peristaltica
- - dell'attività secretrice

L' aumentata motilità può essere accompagnata da nausea, eruttazione, vomito, crampi intestinali e defecazione.

Vie urinarie

Il carbacolo e il betanecolo, a differenza dell'ACh e della metacolina, stimolano il tratto gastrointestinale, così come le vie urinarie, con una certa selettività.

Gli esteri della colina aumentano:

- la peristalsi uretrale**
- la contrazione del muscolo detrusore della vescica,**
 - aumentano lo svuotamento volontario**
 - diminuiscono la capacità della vescica**
- inducono il rilassamento dello sfintere esterno e del trigono.**

USI TERAPEUTICI

Carbacolo (sol. 0.01-3%):

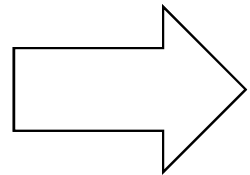
Miotico (Mioticol®)

Trattamento di atonie vescicali e intestinali postoperatorie, nonché terapia locale del glaucoma e come miotico (*poco usato*).

Pilocarpina:

Dropilton®

~ Terapia locale del glaucoma - Xerostomia



Betanecolo (*non in Italia*):

~ Ileo paralitico postoperatorio e ritenzione urinaria

Metacolina: Test iper-reattività bronchiale

II TEST ALLA METACOLINA

E' usato per studiare la reattività bronchiale.

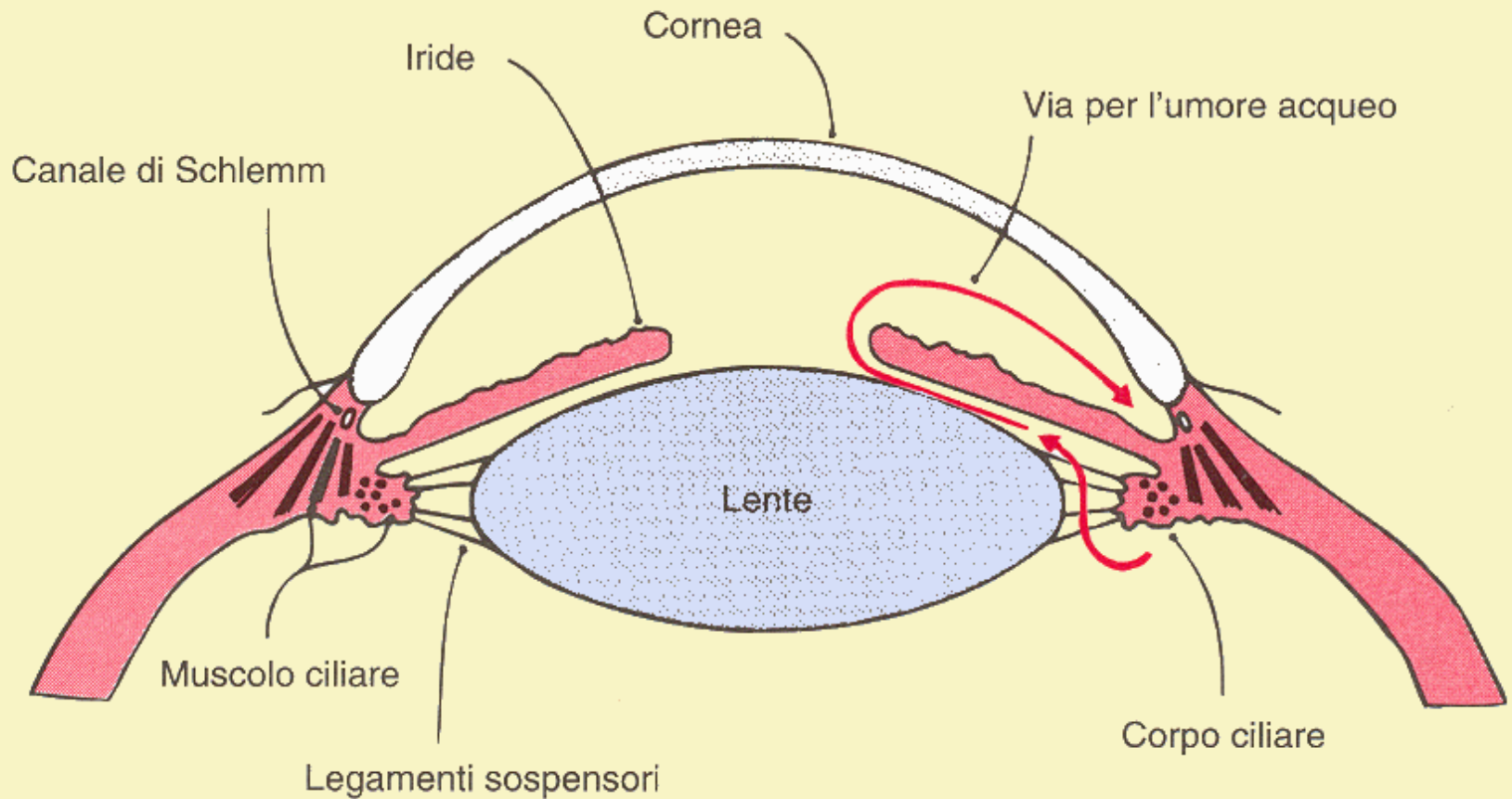
Una esagerata reattività bronchiale, chiamata **IPERREATTIVITA'** è una risposta esagerata, per cui le vie aeree tendono a chiudersi con eccessiva facilità in risposta a vari stimoli sia interni all'organismo (emozioni), che provenienti dall'esterno (allergeni, aria fredda e umida, infezioni virali).

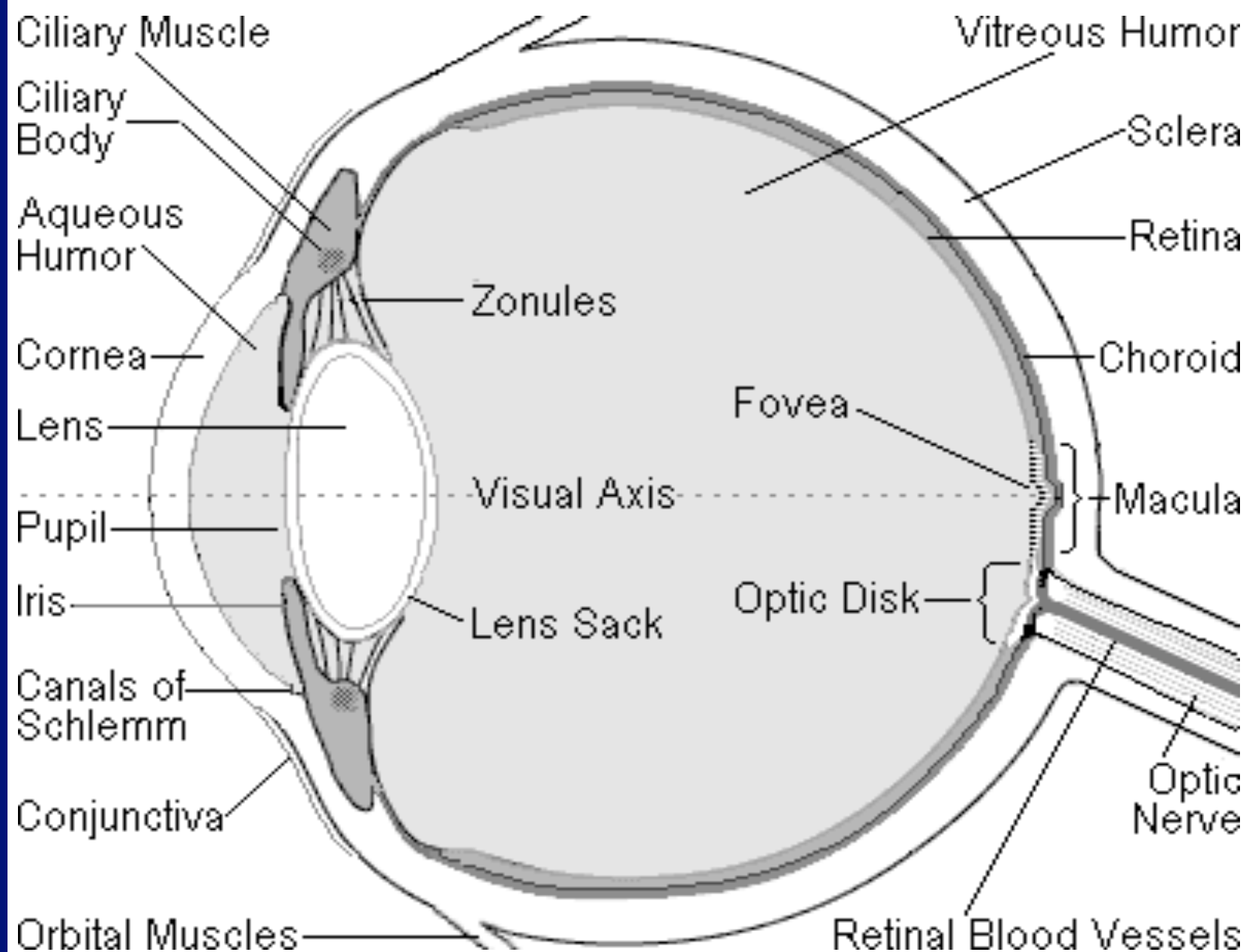
È caratteristica dell'**ASMA BRONCHIALE**, ma si può trovare anche in altre patologie, come la broncopneumopatia cronica, in corso di infezioni virali delle vie aeree superiori, nella rinite e nella insufficienza cardiaca.

Nella pratica corrente è un test largamente usato per confermare il sospetto clinico di asma bronchiale.

AGONISTI MUSCARINICI

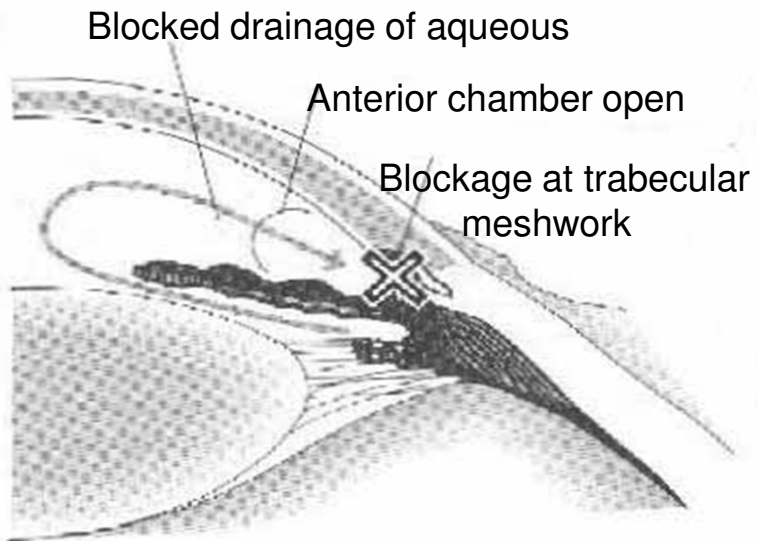
USI TERAPEUTICI





Tipi di glaucoma

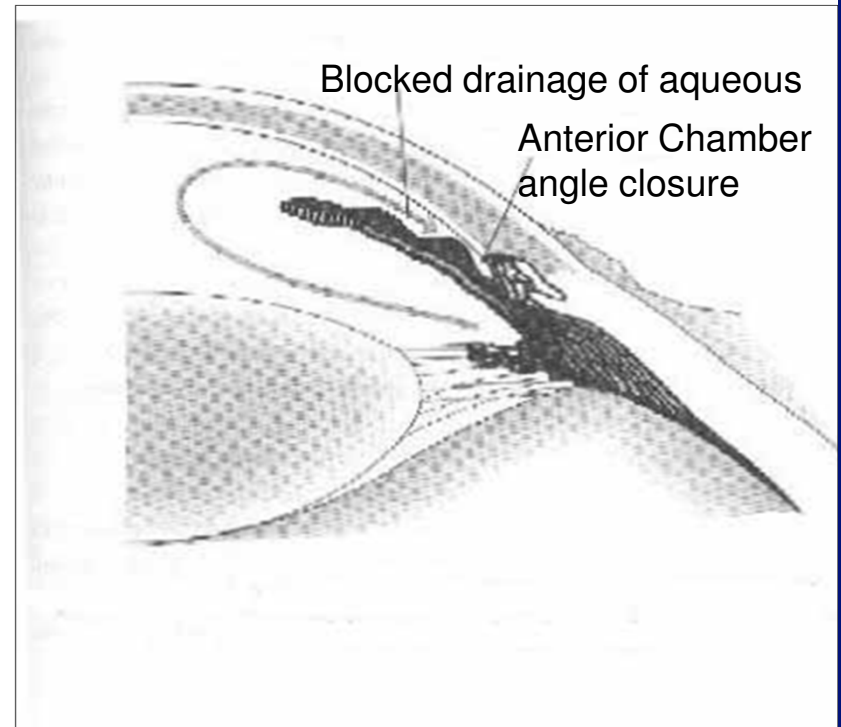
Open-Angle Glaucoma



Cassel, Billig, Randall

Fig 8-4

Closed-Angle Glaucoma



GLAUCOMA - PILOCARPINA

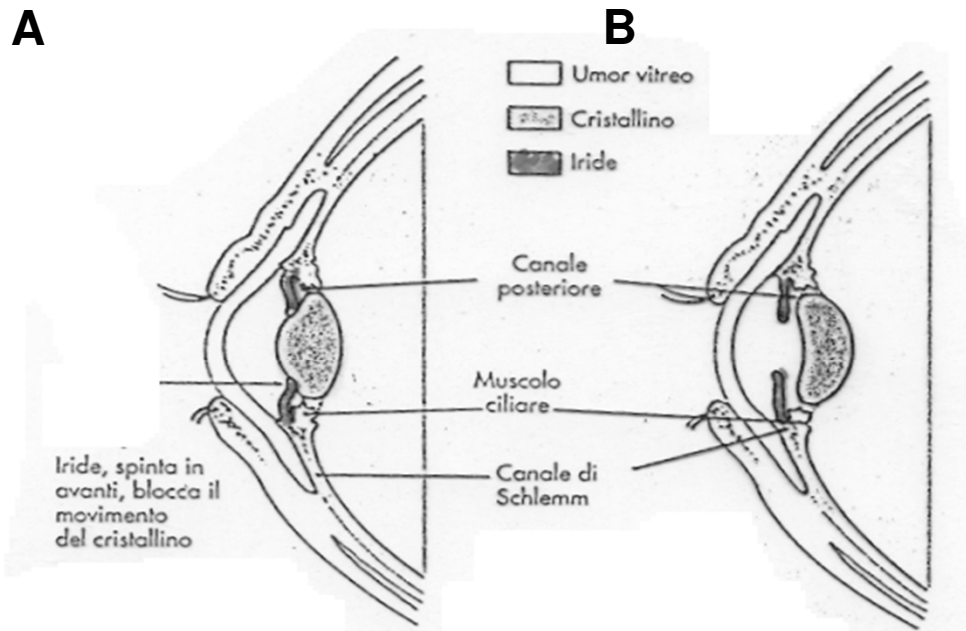


FIGURA 9.7 Trattamento del glaucoma con agonisti colinergici o inibitori della colinesterasi. A, Prima dell'applicazione del farmaco. B, Dopo l'applicazione del farmaco.

PILOCARPINA (soluzione 0.5-4%)

Attiva muscolo ciliare favorendo il drenaggio dell'umor acqueo (allontana l'iride dall'angolo della camera). Calo della Pressione Intraoculare (4-8 ore)

.....altri farmaci.....

Inibitori dell'anidrase carbonica



Beta-bloccanti (timololo)
 **α_2 -agonisti (clonidina,
apraclonidina, brimonidina)**

Riducono la produzione di umor acqueo
Azione ipotensiva

α_1 -antagonisti
miotici



Analoghi delle PG
SAFLUTAN® (Tafluprost)
latanoprost
(attivano il deflusso)

Esistono associazioni (Timicon®: Timololo + Pilocarpina)

Effetti Indesiderati

In seguito a somministrazione sistemica determinano:

sudorazione

salivazione

bradicardia

riduzione della pressione sanguigna

contrazione dei bronchi (broncospasmo)

vomito

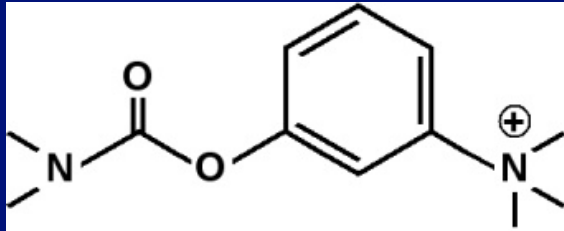
diarrea



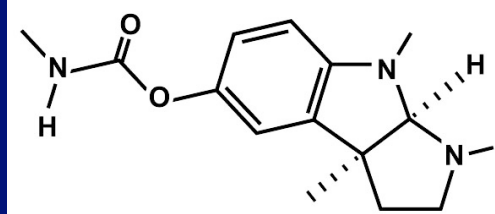
Figura 4.6

Alcuni effetti avversi che si osservano con i farmaci colinergici.

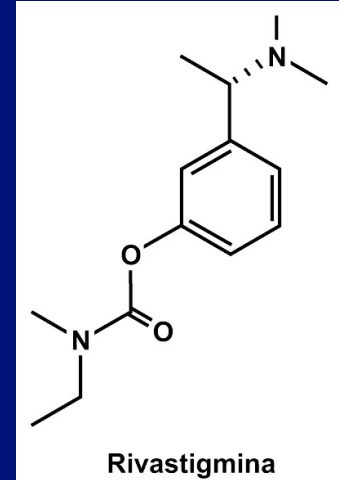
COLINOMIMETICI AD AZIONE INDIRECTA



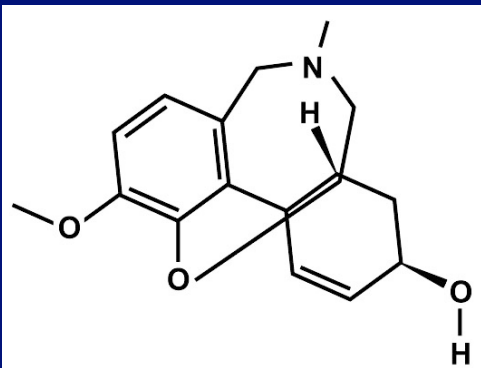
Neostigmina



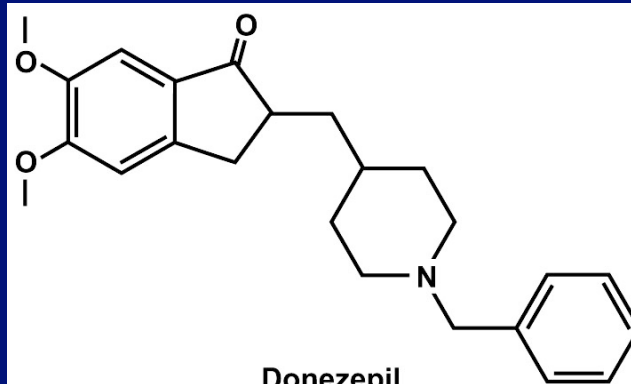
Fisostigmina



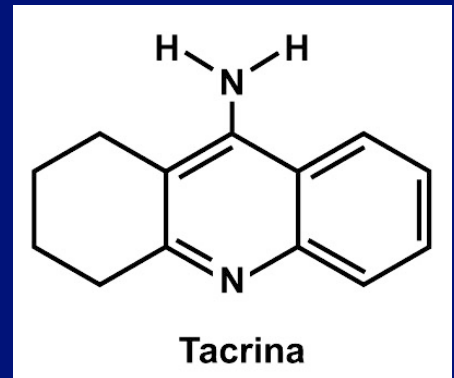
Rivastigmina



Galantamina



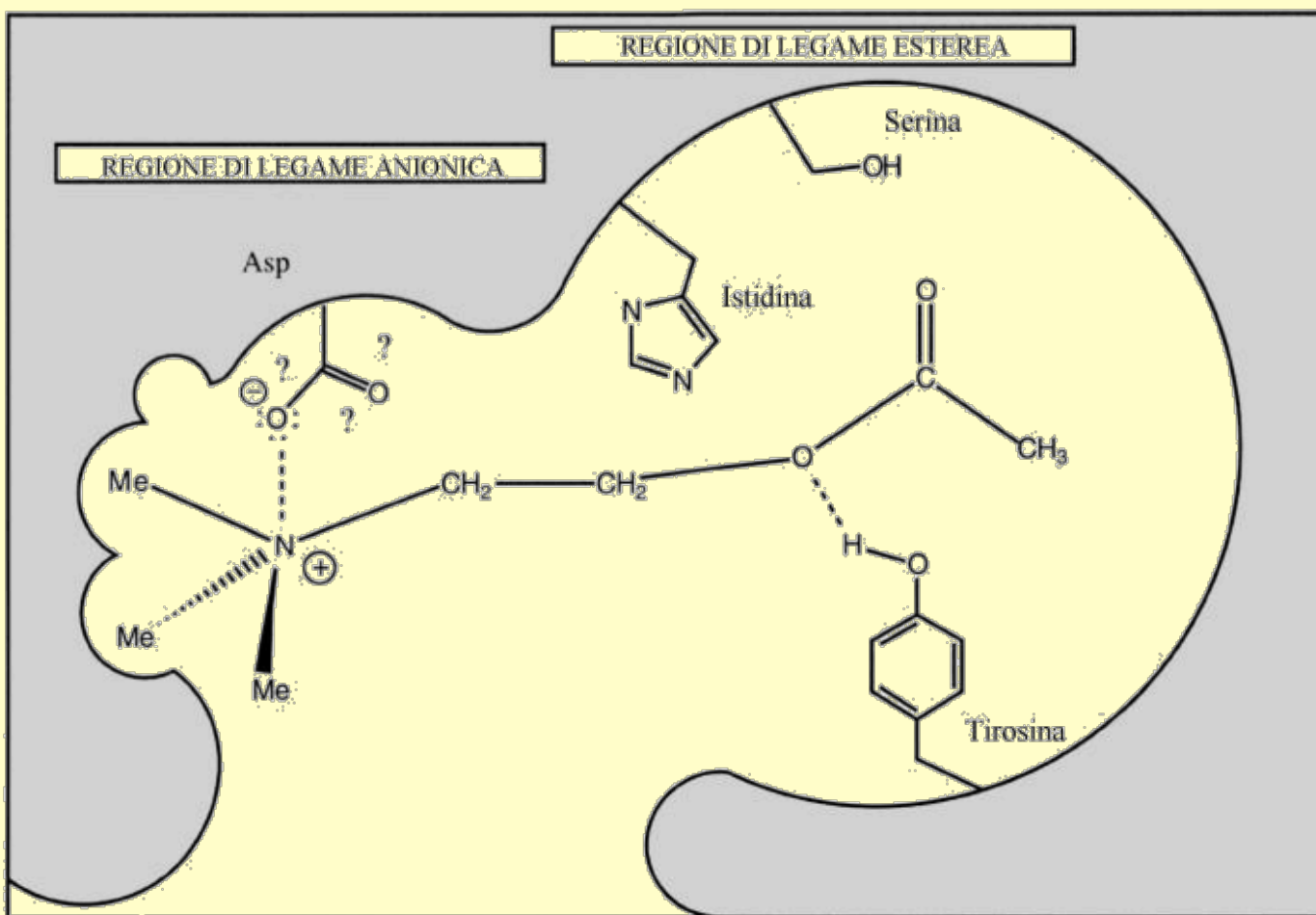
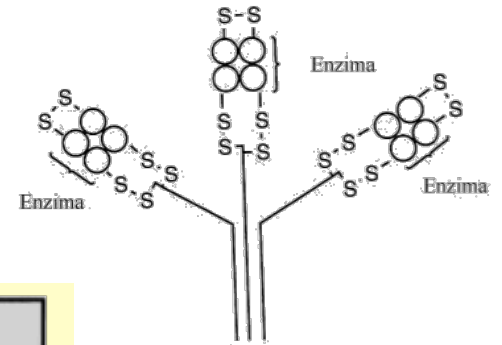
Donezepil



Tacrina

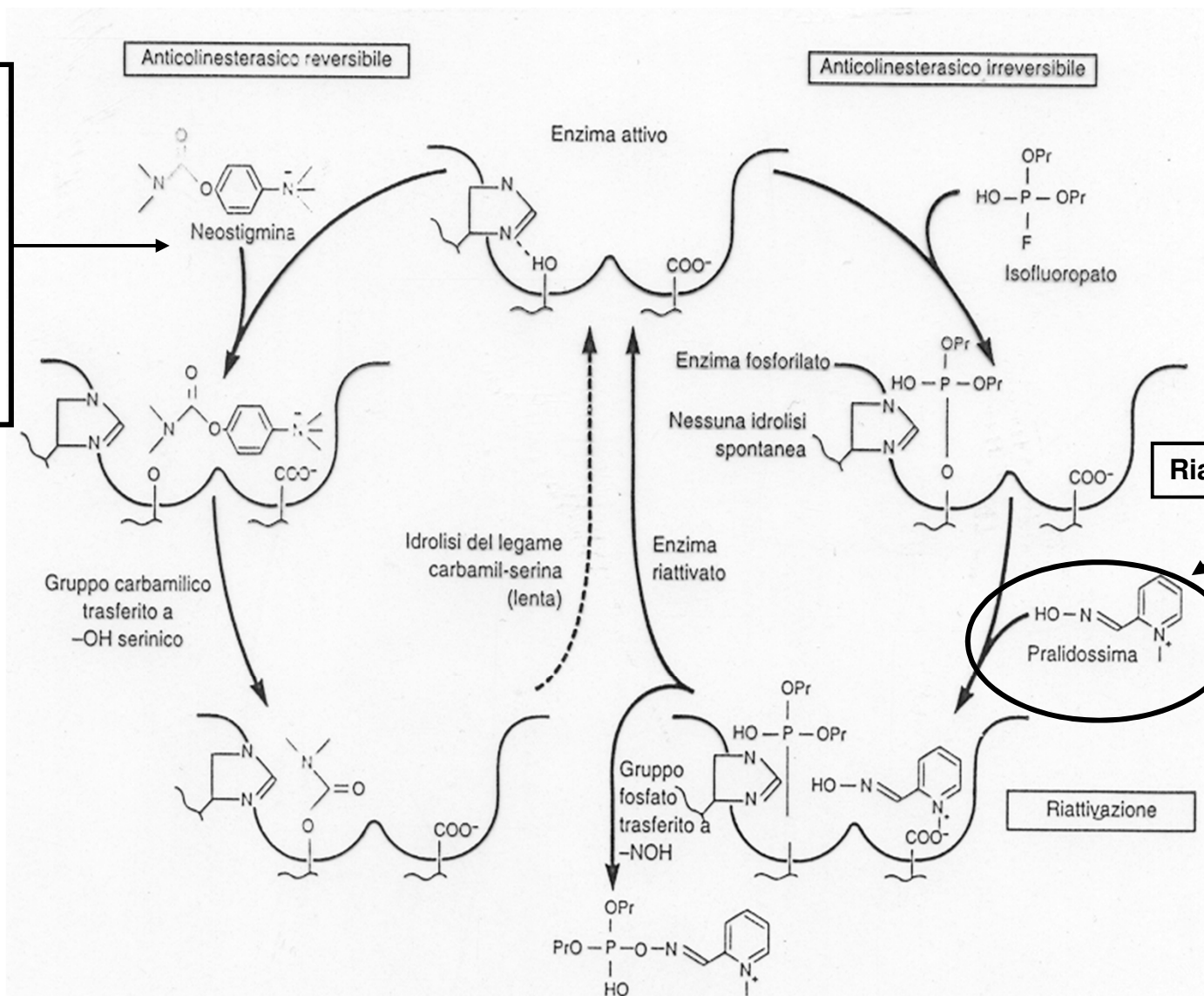
Colinomimetici indiretti: inibitori dell'AChasi

1. Reversibili
2. Irreversibili



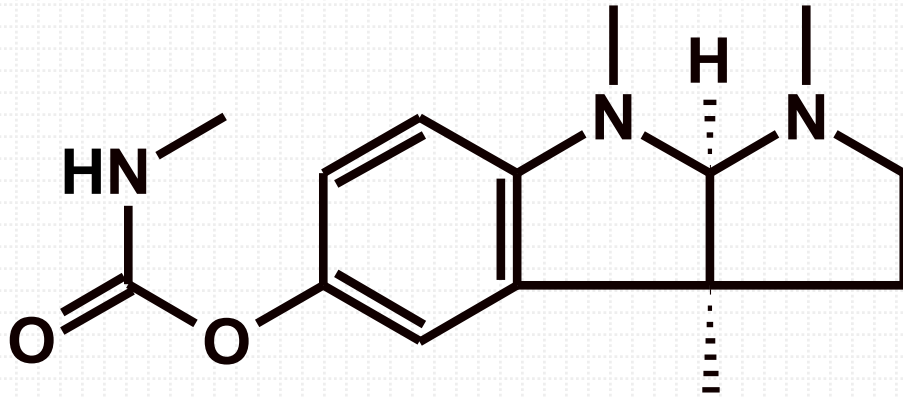
Azione anticolinesterasici

Recupero dell'attività
dell'enzima carbamillato
richiede minuti

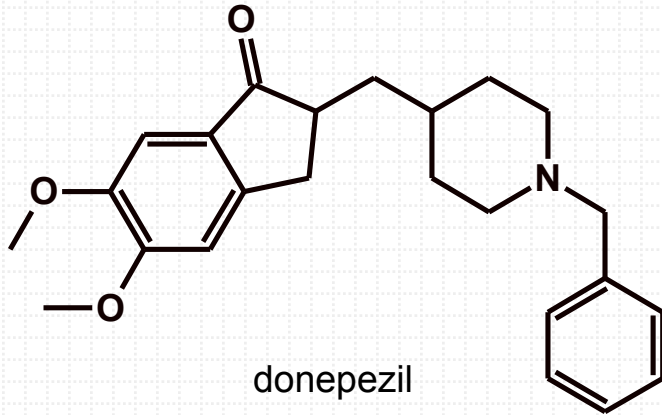


Colinomimetici indiretti: inibitori dell' AChasi

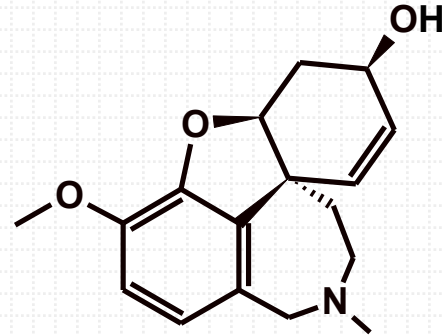
1. Reversibili



fisostigmina
(eserina)



donepezil



galantamina

Colinomimetici indiretti: inibitori dell'AChasi

Irreversibili

Esteri fosforici

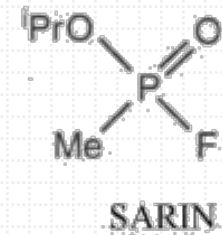
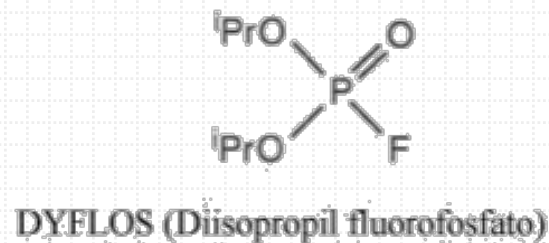
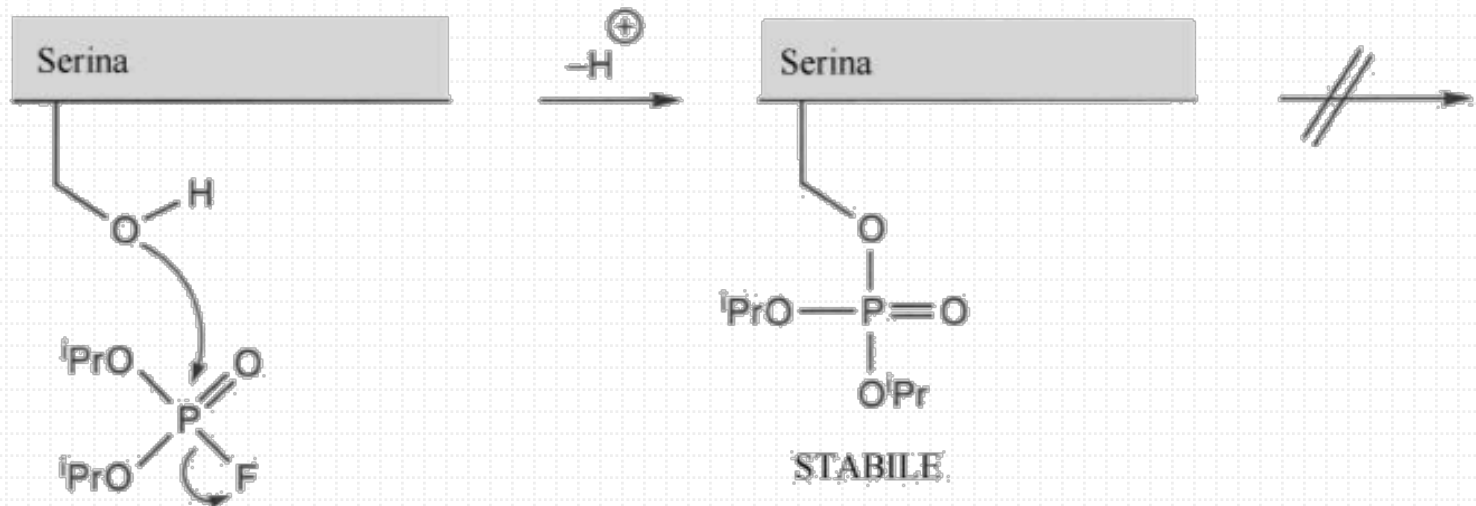


Figura 15.61 Gas nervini
agenti nervini



Intossicazione da inibitori irreversibili

Miosi

Salivazione abbondante

Broncocostrizione

Ipersecrezione bronchiale

Bradycardia

Diarrea

Vomito

Scosse muscolari seguite da paralisi Paralisi della
muscolatura respiratoria Confusione mentale

Coma

La morte è dovuta a paralisi respiratoria e può avvenire entro 5 minuti o 24 ore a seconda della dose, del composto e della via di somministrazione.

Proprietà Farmacologiche (periferiche)

L' attività degli anti-ChE di maggiore importanza terapeutica riguarda:

occhio	}	<i>Vedi agenti diretti</i>
intestino		

**giunzione neuromuscolare
del muscolo scheletrico**

le altre azioni rivestono interesse tossicologico.

Giunzione neuromuscolare del muscolo scheletrico

Molti degli effetti di potenti farmaci anti-ChE sul muscolo scheletrico possono essere spiegati sulla base dell'inibizione dell'AChE a livello della giunzione neuromuscolare.

Esiste tuttavia la dimostrazione che la neostigmina e altri composti a struttura aminica quaternaria esercitano un'attività accessoria di agonisti diretti.

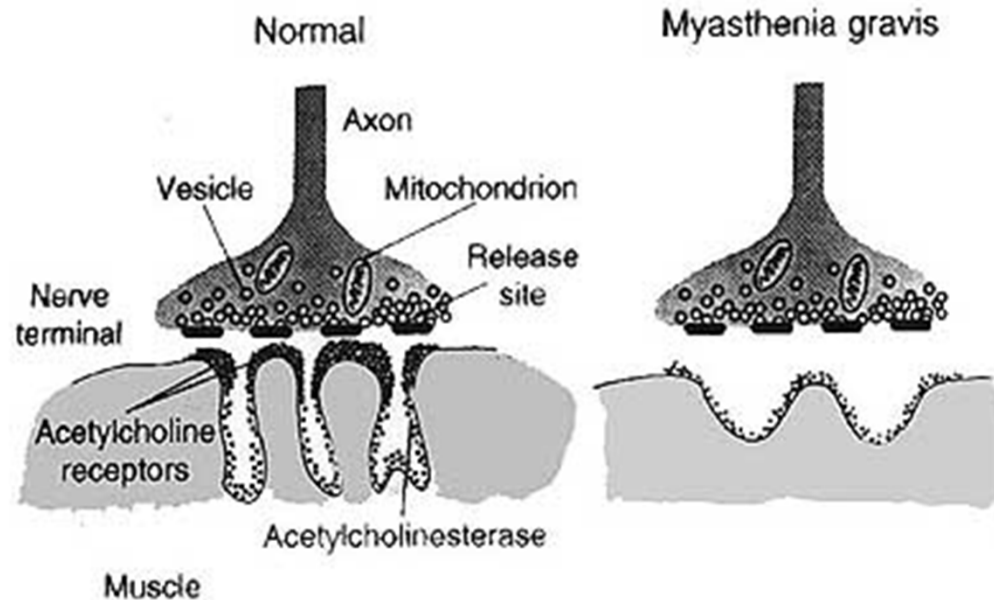
Per esempio, l'iniezione endoarteriosa diretta di neostigmina in un muscolo denervato cronicamente, o in un muscolo la cui innervazione è integra ma in cui l'attività dell' AChE è stata già completamente inibita dall'aggiunta preventiva di DFP, provoca una contrazione immediata: un effetto che non si osserva con fisostigmina.

INDICAZIONI TERAPEUTICHE

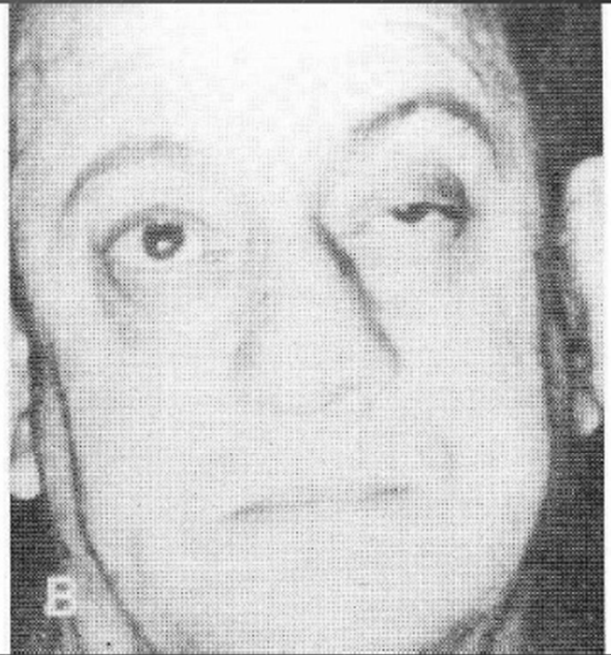
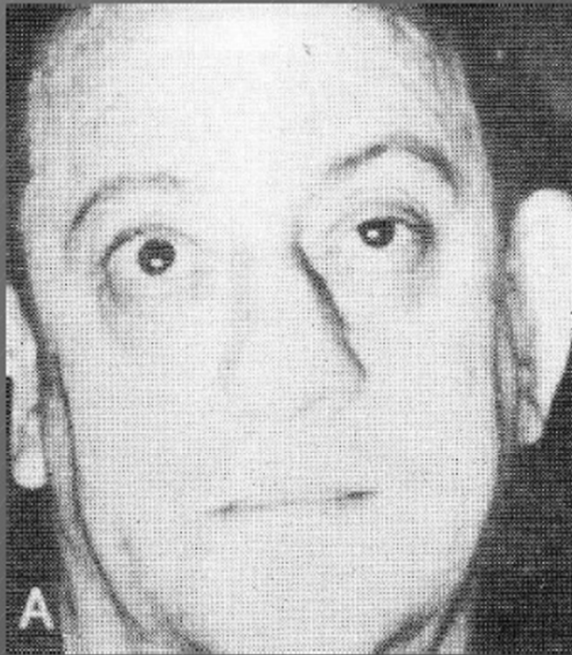
- 1) Simili a quelli degli agenti diretti (periferici)
- 2) Miastenia gravis
- 3) Morbo di Alzheimer (centrali)

MIASTENIA GRAVE

Patologia neuromuscolare caratterizzata da debolezza muscolare fluttuante e affaticabilità un processo autoimmune causa produzioni di anticorpi che riducono il numero dei recettori colinergici nicotinici o le proteine MuSK (muscle-specific tyrosine kinases) della giunzione neuromuscolare, inibendo l'effetto stimolante dell'acetilcolina



Durante la visita, la ptosi può peggiorare se il pz è invitato a aprire e chiudere l'occhio ripetutamente o a guardare verso l'alto



TEST EDROFONIO TENSILON



MIASTENIA GRAVE

Esordio oculare nel 50%: ptosi + diplopia

Segni extraoculari: disartria; disfagia; deficit della masticazione; facies miastenica.

Debolezza del collo; Caratteristico affaticamento

Giunzione

neuromuscolare:



sano



malato

Terapia:

- 1) Inibitori AchE
- 2) Immunosoppressione
- 3) Timectomia (timoma)

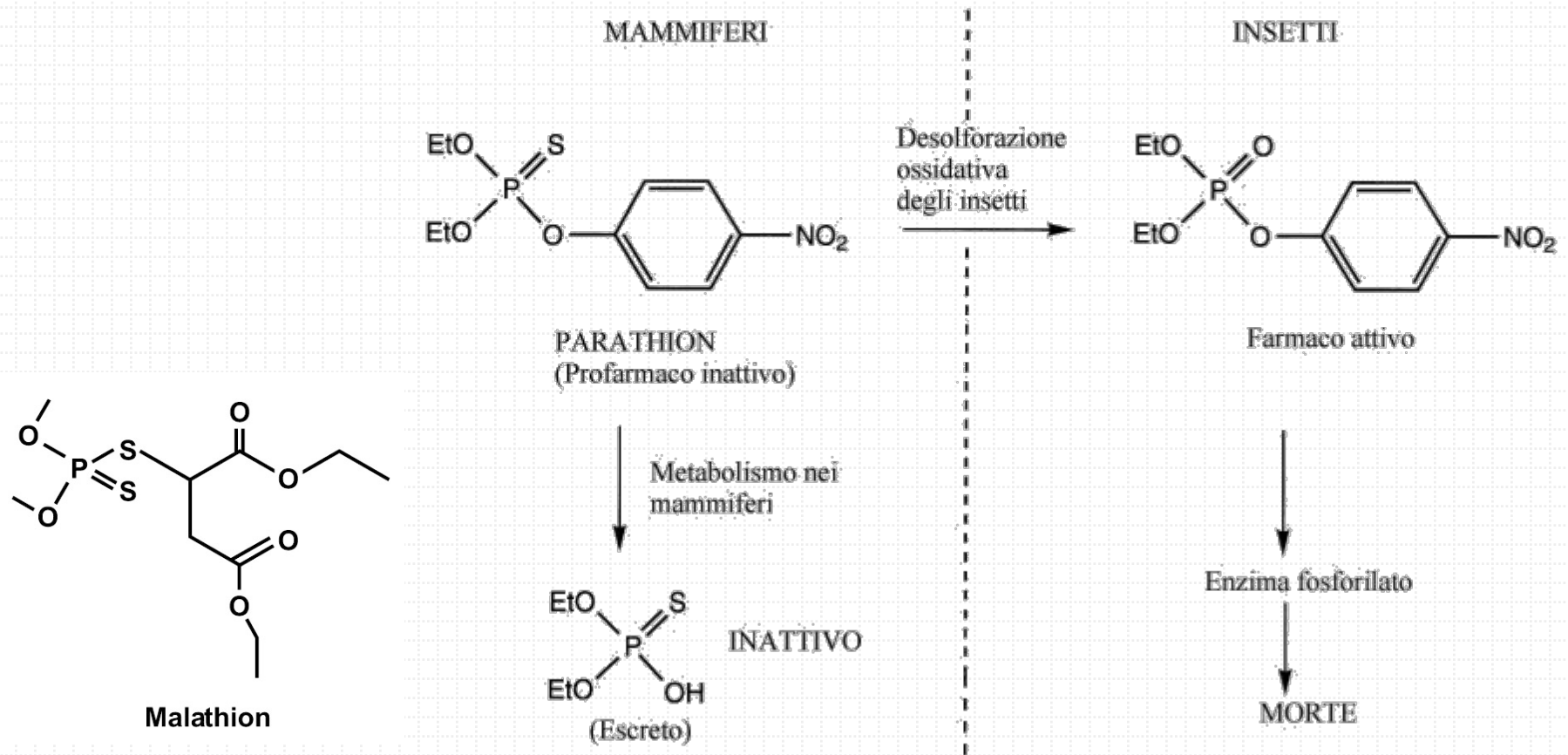
**Tabella 7-4. Usi terapeutici e durata d'azione
degli inibitori delle colinesterasi**

	Usi	Durata d'azione approssimativa
Alcoli Edrofonio	Miastenia grave, ileo paralitico, aritmie	5-15 minuti
Carbammati e composti analoghi Neostigmina	Miastenia grave, ileo paralitico	1/2 ora-2 ore
Piridostigmina	Miastenia grave	3-6 ore
Fisostigmina	Glaucoma	1/2 ora-2 ore
Ambenonio	Miastenia grave	4-8 ore
Demecario	Glaucoma	4-6 ore
Organofosfati Ecotiopato	Glaucoma	100 ore

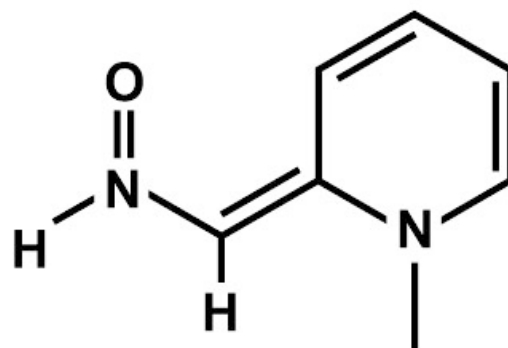
non in Italia

Esteri fosforici – impieghi terapeutici

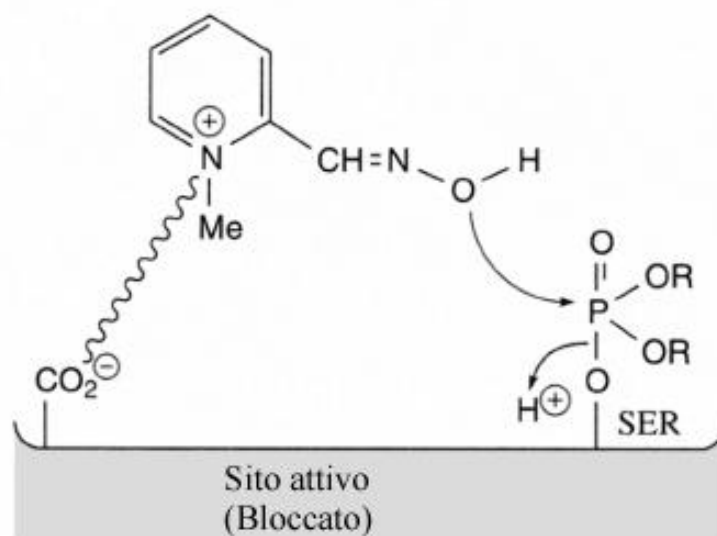
1. Glaucoma
2. Aggressivi chimici
3. Insetticidi



Esteri fosforici – antidoto



Pralidossima



Adverse Reactions - Cholinergics

- **Adverse reactions:** (SLUDE)
 - **S**alivation
 - **L**acrimation
 - **U**rination
 - **D**iarrhea
 - **E**mesis (vomiting)
 - cardiac slowing (arrest, esp. bethanechol)
 - nausea, cramps
 - bronchoconstriction, can precipitate asthma
 - involuntary defecation, urination
 - tremor, CNS induced convulsions

MORBO DI ALZHEIMER: antiacetilcolinesterasi

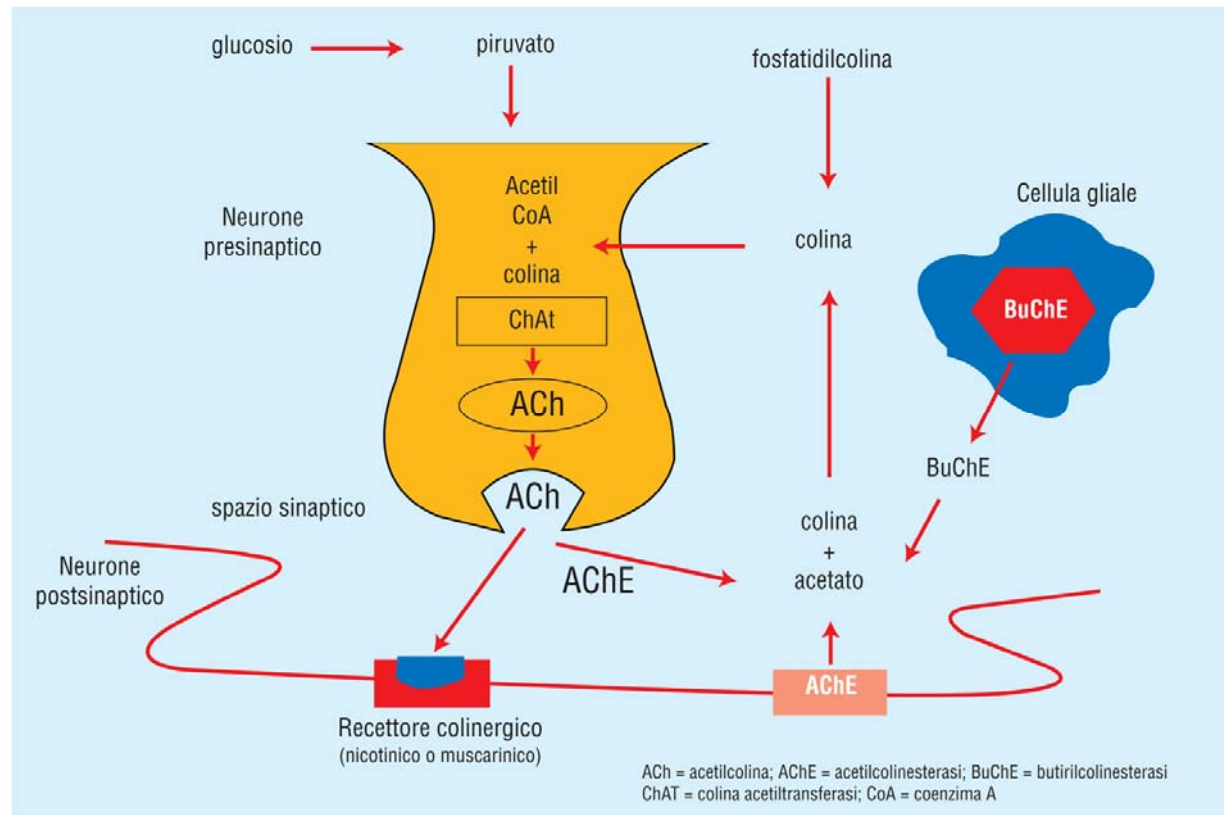
Neuroni colinergici distrutti

Bassi livelli di acetilcolina

Bassa attività della CAT

Bassa attività della AChE

Ridotto numero di recettori nicotinici



Antiacetilcolinesterasi (anti-AChE)

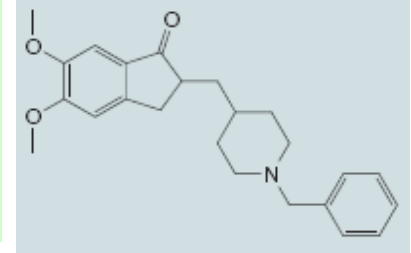
ANTIACETILCOLINESTERASI

tacrina

reversibile
primo farmaco utilizzato
poco selettiva
molti effetti collaterali

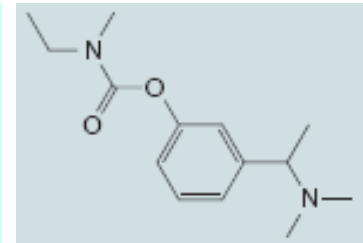
donepezil

reversibile e non-competitivo anti-AChE.
molto selettivo (AChE>BuChE)



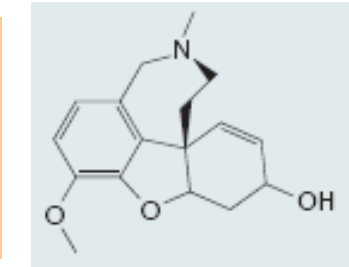
rivastigmina

reversibile
non selettiva (AChE = BuChE)
selettiva per il SNC
maggior durata di azione



Galantamina

reversibile
selettiva (AChE>BuChE)
in grado di attivare i recettori nicotinici centrali



L'effetto più significativo di questi farmaci è la stabilizzazione della funzione cognitiva per almeno 1 anno nel 50 % dei pazienti ed almeno 2 anni nel 20% dei pazienti.

Il 50 % dei pazienti che non rispondono ad un primo anti-AChE presentano una risposta positiva ad un secondo anti-AChE.

Altri inibitori della colinesterasi.

Inibitori della colinesterasi, ad azione centrale prevalente rispetto a quella periferica

↓ migliorano

il quadro sintomatico del morbo di Alzheimer.

Tacrina

Influisce in modo favorevole sulle capacità cognitive dei malati di Alzheimer.

Ciò vale tuttavia solo per i primi stadi di questo morbo, il cui evolvere negativo non viene fermato.

Colinomimetici per la malattia di Alzheimer

TACRINA

È un inibitore delle colinesterasi e modulatore muscarinico, è ben assorbita per via orale ed ha un'emivita di 6-8 ore. Agisce bloccando l'acetilcolinesterasi e la butirrilcolinesterasi, inibisce i recettori colinergici di tipo M1 e M2, blocca debolmente i recettori nicotinici e favorisce la liberazione di acetilcolina dalle terminazioni. Può causare nausea, vomito ed epatotossicità, questo può richiedere la riduzione della dose. Sono stati riportati casi di necrosi epatocellulare con ittero.

DONEPEZIL (Aricept®, Memac®)

USI CLINICI

È indicato per il trattamento sintomatico della demenza di Alzheimer di grado lieve-moderato.

MECCANISMO D'AZIONE

È un inibitore della colinesterasi più recente, penetra bene nel SNC ed ha uno spettro d'azione più selettivo.

CONTROINDICAZIONI

È controindicato nei pazienti con ipersensibilità accertata verso donepezil cloridrato, i derivati della piperidina oppure gli eccipienti contenuti nella preparazione.

DONEPEZIL (Aricept®, Memac®)

EFFETTI COLLATERALI

Molto comune	Comune	Non comune	Raro
Diarrea	Raffreddore	Convulsioni	Disfunzione epatica
Cefalea	Anoressia	Bradicardia	Epatite
	Allucinazioni	Emorragia GI	Blocco S-A
	Sincope	Ulcera	Blocco A-V
	Incontinenza urinaria	Aumento creatininchinasi	Sintomi extrapiramidali
	Eruzione cutanea		
	Crampi muscolari		
	Vomito		

GRAVIDANZA E ALLATTAMENTO

Studi condotti sugli animali non hanno dimostrato effetti teratogeni, ma hanno evidenziato una tossicità peri e post natale. Non è noto il rischio potenziale per l'uomo. Non deve essere usato in gravidanza a meno che non sia strettamente necessario.

Viene escreto nel latte di ratti femmina. Non è noto se il donepezil cloridrato venga escreto nel latte materno umano e non sono stati condotti studi clinici sulle donne che allattano. Pertanto, le donne in trattamento con donepezil devono evitare l'allattamento al seno.

DONEPEZIL (Aricept®, Memac®)

INTERAZIONI

-Ketoconazolo(Nizoral®)

L'isoenzima 3A4 del citocromo P450 è coinvolto nel metabolismo di donepezil. Gli studi di interazione farmacologica condotti in vitro hanno evidenziato che il ketoconazolo inibitore del CYP3A4 , inibisce il metabolismo del donepezil che verrà degradato in misura minore, aumentando i suoi effetti, inoltre in uno studio condotto su volontari sani, il ketoconazolo ha determinato un aumento delle concentrazioni medie di donepezil di circa il 30%. Infatti non è consigliata la cosomministrazione

-Chinidina (Ritmocor®)

L'isoenzima 2D6 del citocromo P450, e in minore misura rispetto al 3A4, è coinvolto nel metabolismo di donepezil. Gli studi di interazione farmacologica condotti in vitro hanno evidenziato che la chinidina, inibitore del CYP2D6, inibisce il metabolismo del donepezil, che verrà degradato in misura minore, aumentando i suoi effetti. Infatti non è consigliata la cosomministrazione.

-Itraconazolo(Sporanox®,Tranizolo® Trazen®, Triasporin®)

L'isoenzima 3A4 del citocromo P450 è coinvolto nel metabolismo di donepezil. Gli studi di interazione farmacologica condotti in vitro hanno evidenziato che l'itraconazolo, inibitore del CYP3A4 , inibisce il metabolismo del donepezil che verrà degradato in misura minore, aumentando i suoi effetti.

-Eritromicina(Eryacne®, Lauromicina® Zineryt®)

L'isoenzima 3A4 del citocromo P450 è coinvolto nel metabolismo di donepezil. Gli studi di interazione farmacologica condotti in vitro hanno evidenziato che l'itraconazolo, inibitore del CYP3A4 , inibisce il metabolismo del donepezil che verrà degradato in misura minore, aumentando i suoi effetti

INTERAZIONI - continua

-Fluoxetina(Azur®, Clexiclor®, Cloriflox®, Diesan®, Flotina®, Fluoxeren®, Ipsumor®, prozac®, Xeredien®)

L'isoenzima 2D6 del citocromo P450, e in minore misura rispetto al 3A4, è coinvolto nel metabolismo di donepezil. Gli studi di interazione farmacologica condotti in vitro hanno evidenziato che la fluoxetina, inibitore del CYP2D6, inibisce il metabolismo del donepezil, che verrà degradato in misura minore, aumentando i suoi effetti. Infatti non è consigliata la cosomministrazione.

-Induttori enzimatici

Gli induttori enzimatici come la rifampicina, la fenitoina, la carbamazepina e l'alcol, possono ridurre i livelli di donepezil. Poichè non si conosce l'entità di un effetto inibitorio o induttivo, la somministrazione delle suddette associazioni farmacologiche richiede cautela.

Il donepezil cloridrato può interferire con i farmaci dotati di attività anticolinergica. E' inoltre possibile un'attività sinergica con il trattamento concomitante a base di farmaci come la succinilcolina, altri bloccanti neuromuscolari o colinomimetici o con i beta-bloccanti che agiscono sulla conduzione cardiaca.

Da studi effettuati si sono verificati casi di attacchi epilettici, disturbi psichiatrici (allucinazioni, agitazione), incontinenza urinaria ed aumento delle transaminasi epatiche in soggetti trattati con donepezil.

Colinomimetici per la malattia di Alzheimer

RIVASTIGMINA (Exelon®, Prometax®)

USI CLINICI

Trattamento sintomatico della demenza di tipo Alzheimer da lieve a moderatamente grave.

MECCANISMO D'AZIONE

È inibitore della colinesterasi tra i più recenti, penetrano bene nel SNC ed hanno uno spettro d'azione più selettivo. La rivastigmina è un inibitore dell'acetil- e butirrilcolinesterasi di tipo carbamidico, che facilita la neurotrasmissione colinergica rallentando l'inattivazione della acetilcolina rilasciata dai neuronicolinergici funzionalmente integri.

La rivastigmina può quindi esercitare un miglioramento dei deficit cognitivi a mediazione colinergica associati alla malattia di Alzheimer.

CONTROINDICAZIONI

L'assunzione di questo medicinale è controindicata nei pazienti con: ipersensibilità nota alla rivastigmina, ad altri derivati del carbammato o a qualsiasi altro eccipiente utilizzato nella formulazione, grave compromissione della funzionalità epatica, poiché il farmaco non è stato studiato in questa popolazione.

RIVASTIGMINA (Exelon®, Prometax®)

EFFETTI INDESIDERATI

Molto raro	Raro	Poco frequente	Frequente	Molto frequente
Infezioni urinarie	Sint.extrapiramidali	Insonnia	Agitazione	Capogiri
Allucinazione	Angina pectoris	Depressione	Confusione	Nausea
Aritmia cardiaca	Aume sudorazione	Convulsioni	Sonnolenza	Vomito
Ipertensione	Rash cutaneo	Cadute accidental	Tremori	Diarrea
Probl. epatici			Sincope	Dol. addominale
			Fatica e astenia	Perdita di peso

GRAVIDANZA E ALLATTAMENTO

Rivastigmina non va usata in gravidanza a meno che non sia realmente necessario. Allattamento:

Negli animali, la rivastigmina viene escreta nel latte.

INTERAZIONI

-Miorilassanti succinilcolinici

Essendo un inibitore della colinesterasi, la rivastigmina può aumentare gli effetti dei miorilassanti di tipo succinilcolinico durante l'anestesia.

-Colinomimetici

Per i suoi effetti farmacodinamici, la rivastigmina non va somministrata in associazione con altri farmaci colinomimetici; essa può interferire con l'attività di farmaci anticolinergici.

Colinomimetici per la malattia di Alzheimer

GALANTAMINA (Reminyl®)

USI CLINICI

E' indicato per il trattamento sintomatico della demenza di tipo Alzheimer da lieve a moderatamente grave.

MECCANISMO D'AZIONE

E' un inibitore della colinesterasi più recenti, penetrano bene nel SNC ed hanno uno spettro d'azione più selettivo. La galantamina è un alcaloide terziario, inibitore selettivo, competitivo e reversibile dell'acetilcolinesterasi. In aggiunta, la galantamina aumenta l'azione intrinseca dell'acetilcolina sui recettori nicotinici, probabilmente legandosi ad un sito allosterico del recettore.

CONTROINDICAZIONI

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

La galantamina è controindicata nei pazienti che presentano contemporaneamente disfunzioni renali ed epatiche significative.

GALANTAMINA (Reminyl®)

EFFETTI INDESIDERATI

Molto raro	Raro	Non comune	comune	Molto comune
	Epatite	Allucinazioni	Sincope	Vomito
		Tinnito	Sonnolenza	Nausea
		Extrasistole	Letargia	
		Visione offuscata	Cefalea	
		Parestesia	Tremore	
		Ipotensione	Depressione	
		Vomito	Bradycardia	
		Deb. muscolare	Ipertensione	
		Aumento enzimi epatici	Dolore addominale	
			Dispnea	
			Astenia	
			Riduzione di peso	

GALANTAMINA (Reminyl®)

INTERAZIONI

-Colinomimetici(quali ambenonio, donepezil, neostigmina, piridostigmina, rivastigmina o pilocarpina per via sistemica)

A causa del suo meccanismo d'azione, la galantamina non deve essere somministrata in concomitanza con altri colino mimetici in quanto ne andrebbe a potenziare ulteriormente ed eccessivamente l'azione. Come atteso con i colinomimetici, è possibile un'interazione farmacodinamica con i farmaci che riducono in maniera significativa la frequenza cardiaca, quali digossina, beta bloccanti, alcuni agenti di blocco dei canali del calcio e l'amiodarone. Bisogna prestare attenzione con i farmaci potenzialmente in grado di causare torsione di punta. In questi casi bisogna considerare la possibilità di eseguire un ECG

-La galantamina può potenzialmente antagonizzare l'effetto dei farmaci anticolinergici. In caso di interruzione improvvisa di terapie anticolinergiche quali l'atropina, esiste un potenziale rischio di esacerbazione dell'effetto della galantamina.

-Rilassanti succinilcolinici

La galantamina, essendo un colinomimetico, può esagerare il rilassamento muscolare di tipo succinilcolinico durante l'anestesia, specialmente nei casi di carenza di pseudocolinesterasi.

-Cibo

L'assunzione concomitante di cibo rallenta la velocità ma non influenza il grado di assorbimento di galantamina. Si raccomanda di assumere la galantamina con del cibo, per minimizzare gli effetti collaterali di tipo colinergico.

INTERAZIONI - continua

-Digossina

Dosi terapeutiche di galantamina pari a 24 mg/die non hanno avuto effetto sulla cinetica di digossina, sebbene possa esserci un'interazione farmacodinamica.

-Paroxetina

-Chinidina

-Fluoxetina

Studi formali di interazione con altri farmaci hanno mostrato un aumento nella biodisponibilità della galantamina pari a circa il 40% in caso di somministrazione concomitante di paroxetina (un potente inibitore del CYP2D6). Pertanto, all'inizio di un trattamento con potenti inibitori del CYP2D6 (ad esempio: chinidina, paroxetina o fluoxetina) i pazienti possono andare incontro ad un'aumentata incidenza di reazioni avverse di tipo colinergico, soprattutto nausea e vomito. In questi casi, sulla base della tollerabilità, si può considerare una riduzione della dose di mantenimento della galantamina..

-Ketoconazolo

-Eritromicina

Studi formali di interazione con altri farmaci hanno mostrato un aumento nella biodisponibilità della galantamina pari a circa il 30% e 12% rispettivamente in caso di terapia concomitante con ketoconazolo(nizoral) ed eritromicina (entrambi inibitori del CYP3A4). Pertanto, all'inizio di un trattamento con potenti inibitori del CYP3A4 (ad esempio: ketoconazolo o ritonavir) i pazienti possono andare incontro ad un'aumentata incidenza di reazioni avverse di tipo colinergico, soprattutto nausea e vomito. In questi casi, sulla base della tollerabilità, si può considerare una riduzione della dose di mantenimento della galantamina.

-Warfarin

Dosi terapeutiche di galantamina 24 mg/die non hanno avuto effetto sulla cinetica e sul tempo di protrombina del warfarin.

Altri farmaci per la malattia di Alzheimer

MEMANTINA (Axura®, Ebixa®)

USI CLINICI

Di recente un antagonista dei recettori NMDA, la memantina, si è dimostrata efficace nella cura dell'alzheimer. Usata per il trattamento di pazienti con malattia di Alzheimer da moderata a severa.

MECCANISMO D'AZIONE

Agisce antagonizzando i recettori serotoninergici di tipo 5-HT₃ e in misura minore anche i recettori nicotinici.

CONTROINDICAZIONI

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

EFFETTI INDESIDERATI

Gli eventi avversi che si sono manifestati con una più elevata incidenza sono stati cefalea, costipazione, sonnolenza, allucinazioni, fatica, vomito e raramente convulsioni e pancreatite.

MEMANTINA (Axura®, Ebixa®)

INTERAZIONI

A causa di effetti farmacologici e del meccanismo di azione della memantina possono verificarsi le seguenti interazioni:

-Antispastici

La somministrazione concomitante di memantina con agenti antispastici, dantrolene o baclofene, può modificare i loro effetti rendendo necessario il cambiamento del dosaggio.

-Amantadina(Mantadan®)

Evitare l'uso concomitante di memantina e amantadina, a causa del rischio di psicosi farmacotossica. Esiste solamente un caso riportato pubblicato sul possibile rischio per la combinazione di memantina e fenitoina. Altri farmaci come cimetidina, ranitidina, procainamide, chinidina, chinina e nicotina, che utilizzano lo stesso sistema di trasporto renale cationico dell'amantadina, possono interagire anche con la memantina, portando ad un potenziale rischio di aumento dei livelli plasmatici. Vi può essere la possibilità di ridotti livelli serici di idroclorotiazide in caso di co- somministrazione di memantina con idroclorotiazide o con prodotti contenenti associazioni con idroclorotiazide. Durante l'esperienza post-marketing sono stati segnalati casi isolati di aumento del INR in pazienti in trattamento concomitante con warfarin.

Per quanto non sia stato stabilito un rapporto causale, si consiglia uno stretto monitoraggio del tempo di protrombina o del INR nei pazienti in trattamento con anticoagulanti orali. La memantina non ha inibito CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, monossigenasi contenente flavina, idrolasi epossidica o sulfazione in vitro.

-Barbiturici

Gli effetti di barbiturici e neurolettici possono essere ridotti.

-L-dopa(Madopar®)

La modalità d'azione suggerisce che gli effetti di L-dopa, agonisti dopaminergici, e anticolinergici possono essere aumentati con trattamento concomitante di antagonisti-NMDA, come la memantina.

Placche senili: agglomerati sferici di proteina β -amiloide associati a processi neurodegenerativi.
Grovgli neurofibrillari: composti di filamenti elicoidali appaiati e di altre proteine.

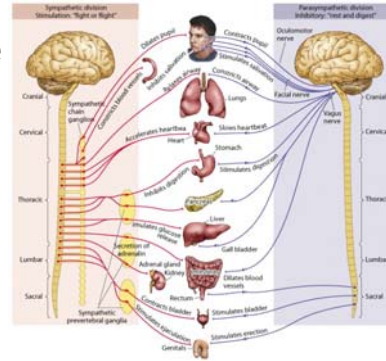
ANTIACETILCOLINESTERASI - farmacocinetica

	tacrina	donezepil	rivastigmina	galantamina
Somministrazione	orale	“”	“”	“”
Posologia	40-160 mg in 4 x al di	5-10 mg in 1 x al di	3-12 mg in 2 x al di	16-24 mg in 2 x al di
Biodisponibilità	17 %	100%	40%	90 %
Picco plasmatico	1-2 ore	3-4 ore	1 ora	2-4 ore
Legame alle proteine plasmatiche	55%	96%	40%	18%
Metabolismo	citP450	citP450	esterasi plasmatiche	CitP450 glucuronidasi
Eliminazione	urine	“”	“”	“”

ANTICOLINESTERASI – reazioni avverse

Effetti sul sistema nervoso autonomo

Eccessive secrezioni dalle ghiandole esocrine
Broncocostrizione
Bradicardia e ipotensione
Ipermotilità gastrointestinale
Riduzione della pressione intraoculare
Nausea, diarrea, vomito, ulcera gastrica



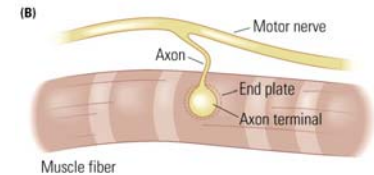
Effetti sul SNC

Eccitazione iniziale (insonnia, convulsioni)
poi depressione mentale (anoressia, momenti
di incoscienza, fatica)



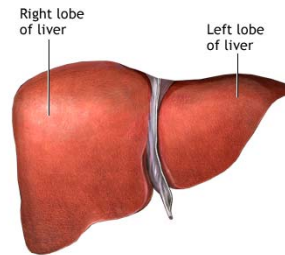
Effetti sulla giunzione neuromuscolare

Aumento della forza di contrazione
Paralisi da blocco da depolarizzazione
Miopatia



Epatossicità della tacrina

Alterazione dei livelli plasmatici
di enzimi epatici



Gli effetti collaterali periferici dei farmaci anti-AchE sono numerosi e a volta severi.

L'uso della tacrina si limita al 30% dei pazienti

MORBO DI ALZHEIMER: APPROCCI TERAPEUTICI

Altri approcci terapeutici in studio

- ✓ Agonisti muscarinici (arecolina, pilocarpina):
 - Favorire la trasmissione colinergica
- ✓ Fattori di crescita (NGF, nerve growth factor; CNTF, ciliary neurotrophic factor):
 - Rallentare la neurodegenerazione
- ✓ Anti-ossidanti (estrogeni, vitamina E, selegilina):
 - Ridurre lo stress ossidativo
- ✓ Antiinfiammatori (ibuprofene, indometacina)
 - Non sembra legato all'inibizione della COX.
- ✓ Anticorpi monoclonali diretti contro il β -amiloide:
 - Scatenare una risposta immunitaria contro il peptide
- ✓ Inibitori delle β - e γ -secretasi
- ✓ Clioquinolo, agente chelante di cationi divalenti (rame, zinco) che favoriscono l'aggregazione amiloide

AGONISTI NICOTINICI

FARMACI STIMOLANTI GANGLIARI

Alcaloidi naturali:

Nicotina (*Nicotiana tabacum*)

Lobelina (*Lobelia inflata*)



NEUROTRASMISSIONE GANGLIARE

La trasmissione gangliare implica diversi recettori:

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

2) **RECETTORI MUSCARINICI**: Recettori postsinaptici M_1 mediano diminuzione della conduttanza per il K^+ . Questo produce un EPSP, che è più lento e duraturo (30-60 sec.) rispetto a quello evocato dai recettori nicotinici.

3) **RECETTORI PEPTIDICI**: Recettori per sostanza P, angiotensina, VIP, encefaline, neuropeptide Y; danno un EPSP lento e tardivo che dura per parecchi minuti.

4) **RECETTORI α -ADRENERGICI**: Si trovano sulla membrana postsinaptica. Sono attivati dalla dopamina o noradrenalina che si libera da cellule SIF (piccole cellule immunofluorescenti).

Una volta attivati generano un IPSP

Recettori Nicotinici

- 5 subunità
 - α_{1-7} , β_{1-4} , γ , δ , ϵ ?
- Canali ionici (cationici, responsivi a Ca^{2+} , Na^{+} e K^{+})
- Suddivisi in **neuronal**i (CNS e gangli del sistema simpatico e parasimpatico) e **muscolari** (giunzioni neuromuscolari)
- Correlati ai recettori 5-HT₃, GABA_A e Gly
- Desensibilizzati mediante fosforilazione
 - PKA, PKC, o tirosinchinasi

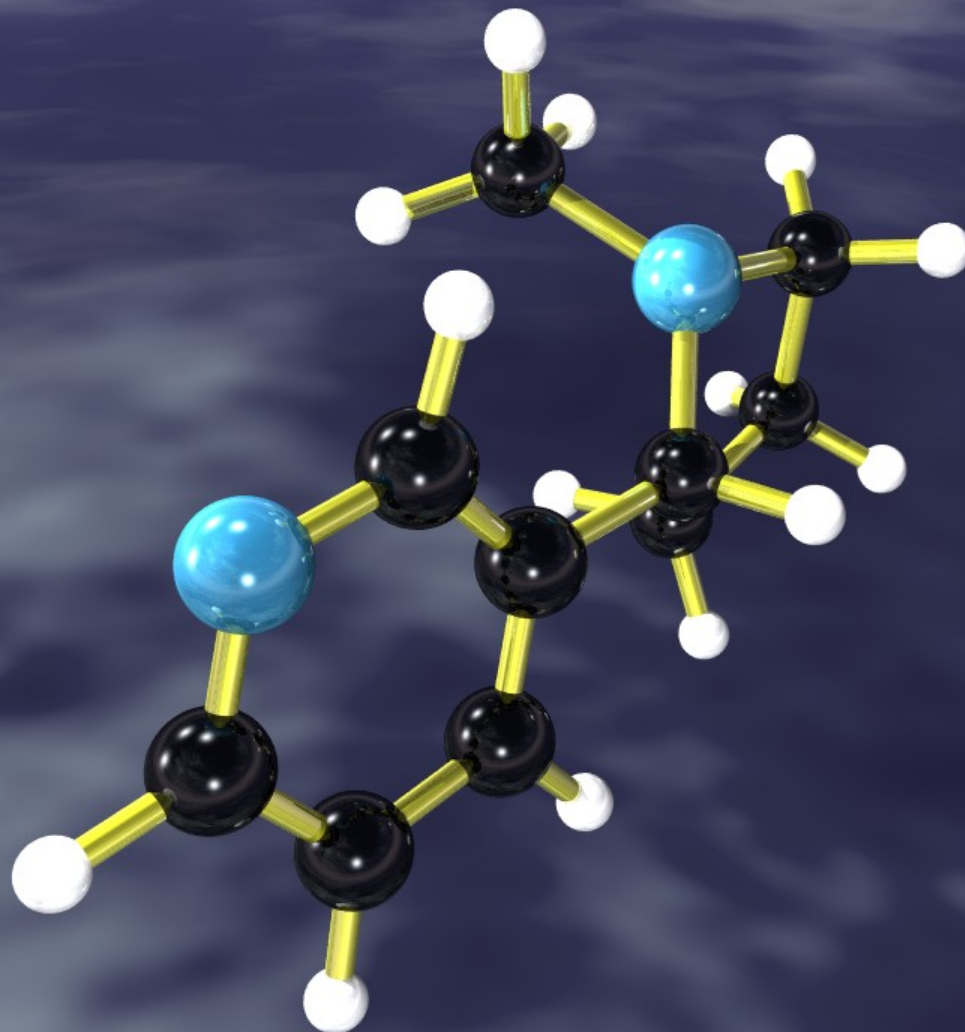
	Tipo muscolare
Principali forme molecolari	$(\alpha 1)_2\beta 1\delta\epsilon$ (adulto)
Localizzazioni principali	Giunzione neuromuscolare: soprattutto postsinaptica
Risposte di membrana	Eccitatorio Aumento della permeabilità ai cationi (soprattutto Na^+ e K^+)
Agonisti	Acetilcolina Carbacolo Succinilcolina

	Tipo gangliare
Principali forme molecolari	$(\alpha 3)_2(\beta 4)_3$
Localizzazioni principali	Gangli autonomi: soprattutto postsinaptici
Risposte di membrana	Eccitatorio Aumento della permeabilità ai cationi (soprattutto Na^+ e K^+)
Agonisti	Acetilcolina Carbacolo Nicotina Epibatidina Dimetil-fenilpiperazinio

	Tipo SNC	
Principali forme molecolari	$(\alpha 4)_2(\beta 2)_3$	$(\alpha 7)_5$
Localizzazioni principali	Molte regioni cerebrali: pre- e postsinaptiche	Molte regioni cerebrali: pre- e postsinaptiche
Risposte di membrana	Eccitazione pre- e postsinaptica Aumento della permeabilità ai cationi (soprattutto Na^+ e K^+)	Eccitazione pre- e postsinaptica Aumento della permeabilità al Ca^{2+}
Agonisti	Nicotina Epibatidina Acetilcolina Citosina	Epibatidina Dimetil- fenilpiperazinio

	Note
Principali forme molecolari	—
Localizzazioni principali	—
Risposte di membrana	Il recettore $(\alpha 7)_5$ produce abbondante ingresso di Ca^{2+} , evocando il rilascio di trasmettitori
Agonisti	Il recettore $(\alpha 4)_2(\beta 2)_3$ è il recettore nicotinico cerebrale (si veda il Capitolo 34)

NICOTINA



NICOTINA

PROPRIETA' FARMACOCINETICHE

ASSORBIMENTO: vie respiratorie, mucosa orale, cute

METABOLISMO: 80-90% nel fegato

METABOLITI: cotinina, nicotina-1-N-ossido, 3-idrossicotinina

EMIVITA: ~ 2h

ESCREZIONE: renale

NICOTINA

PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

SISTEMA	EFFETTI
CARDIOVASCOLARE	Aumento frequenza cardiaca Aumento pressione arteriosa
GASTROINTESTINALE	Aumento del tono Aumento dell'attività motoria
GHIANDOLE ESOCRINE	Aumento secrezione

NICOTINA

USI TERAPEUTICI

TERAPIA CONTRO LA DIPENDENZA DAL FUMO

TOSSICITA'

DOSE LETALE NELL' UOMO: 60 mg

AGONISTI NICOTINICI

EFFETTI DI AVVELENAMENTO

- nausea e vomito
- ipersalivazione
- dolori addominali
- sudore freddo
- cefalea confusione mentale ecc...

TERAPIA: lavanda gastrica o provocazione del vomito
con sciroppo di ipecacuana

IPECACUANA: droga costituita dal rizoma e dalle radici essiccate di *Cephaelis ipecacuanha* (Rubiaceae), o di *C. acuminata* Karsten

Proprietà farmacologiche - L'attività dell'ipécacuana è riconducibile a quella dei due principali alcaloidi: emetina e cefelina. Le proprietà emetiche dell'ipécacuana sono dovute essenzialmente all'azione irritante locale che il farmaco esercita a livello della parete dello stomaco, ma anche a un'azione centrale sul centro del vomito (CTZ). Il vomito viene indotto entro 30 minuti dalla somministrazione.

Farmacocinetica - L'emetina contenuta nelle preparazioni di ipécacuana viene rapidamente assorbita dopo somministrazione orale e si concentra principalmente a livello di fegato, reni, polmoni e milza. Viene escreta molto lentamente, tanto che circa il 35% risulta ancora presente nell'organismo dopo 35 giorni. Non sono note le vie metaboliche.

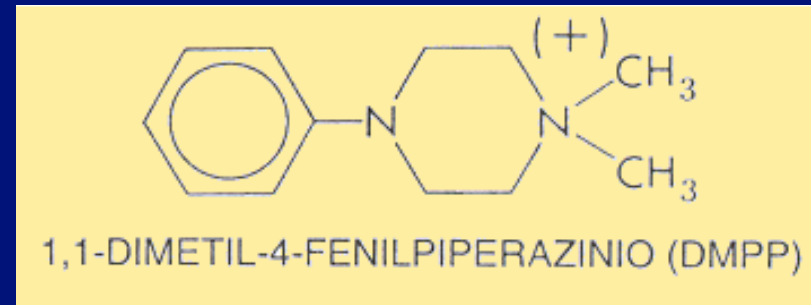
Indicazioni terapeutiche - L'ipécacuana viene principalmente impiegata per indurre l'emesi nei casi di avvelenamento orale. A piccole dosi l'ipécacuana trova impiego come espettorante.

ALTRI STIMOLANTI GANGLIARI

Tetrametilammonio (TMA)



Ioduro 1,1-dimetil-4-fenilpiperazinio (DMPP)



EPIBATIDINA $\alpha_4\beta_2$

CITISINA $\alpha_3\beta_4$