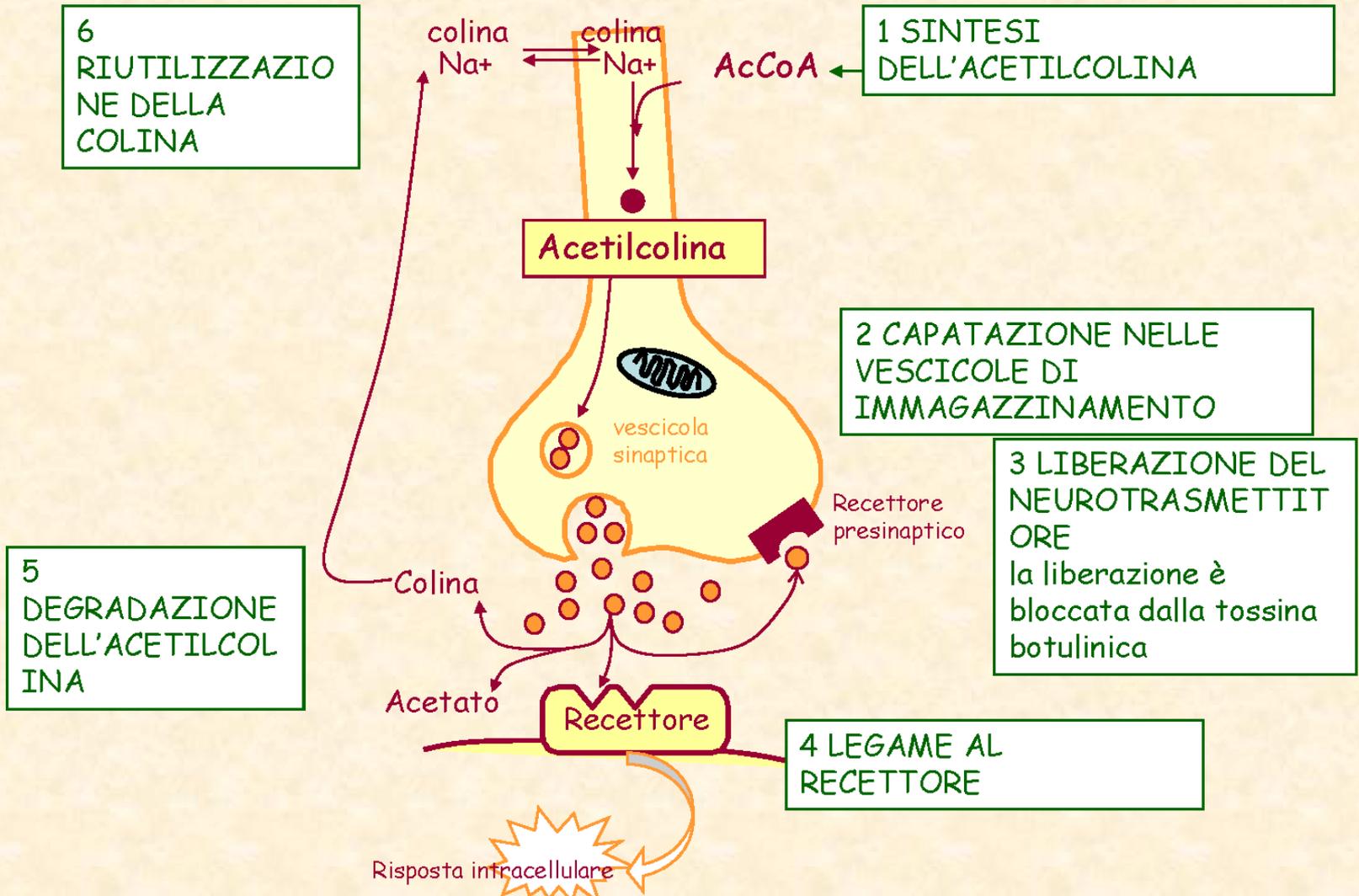


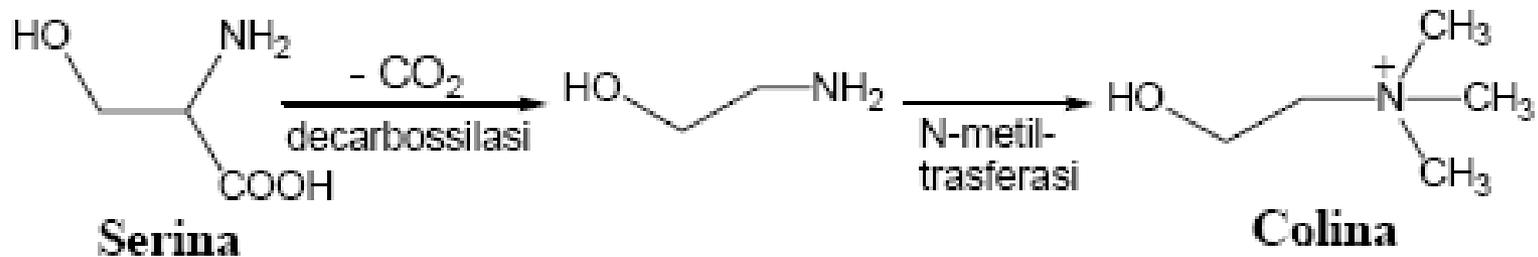
SISTEMA COLINERGICO

SINTESI E LIBERAZIONE DELL'ACETILCOLINA

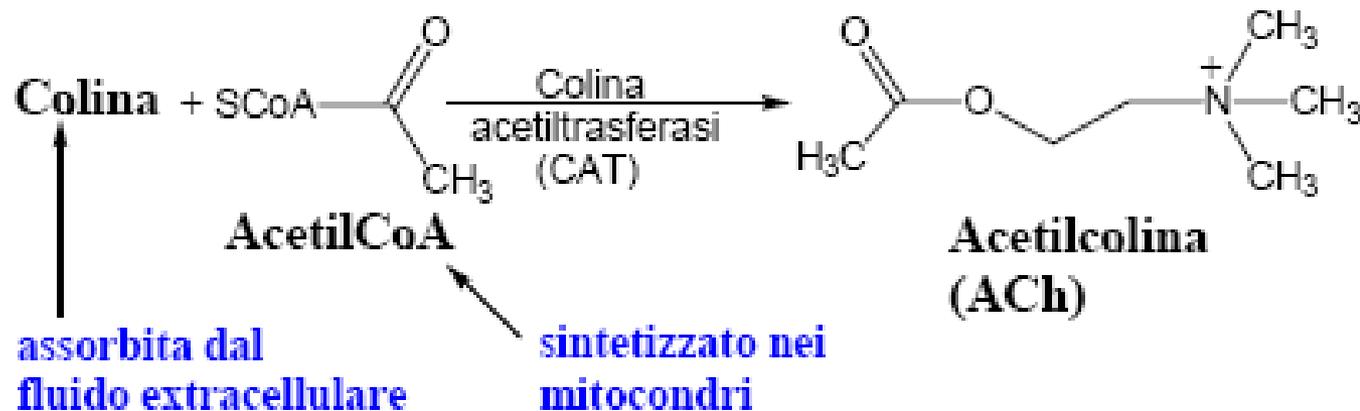


BIOSINTESI, RILASCIO E BIODEGRADAZIONE

- Sintesi della colina nel fegato

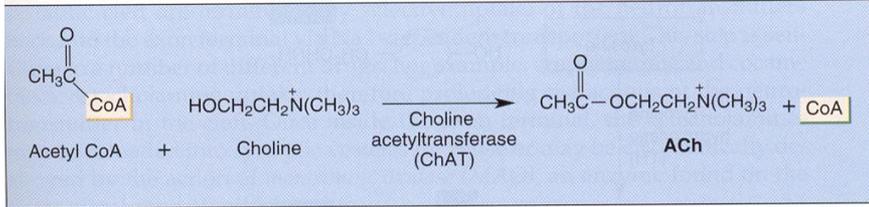
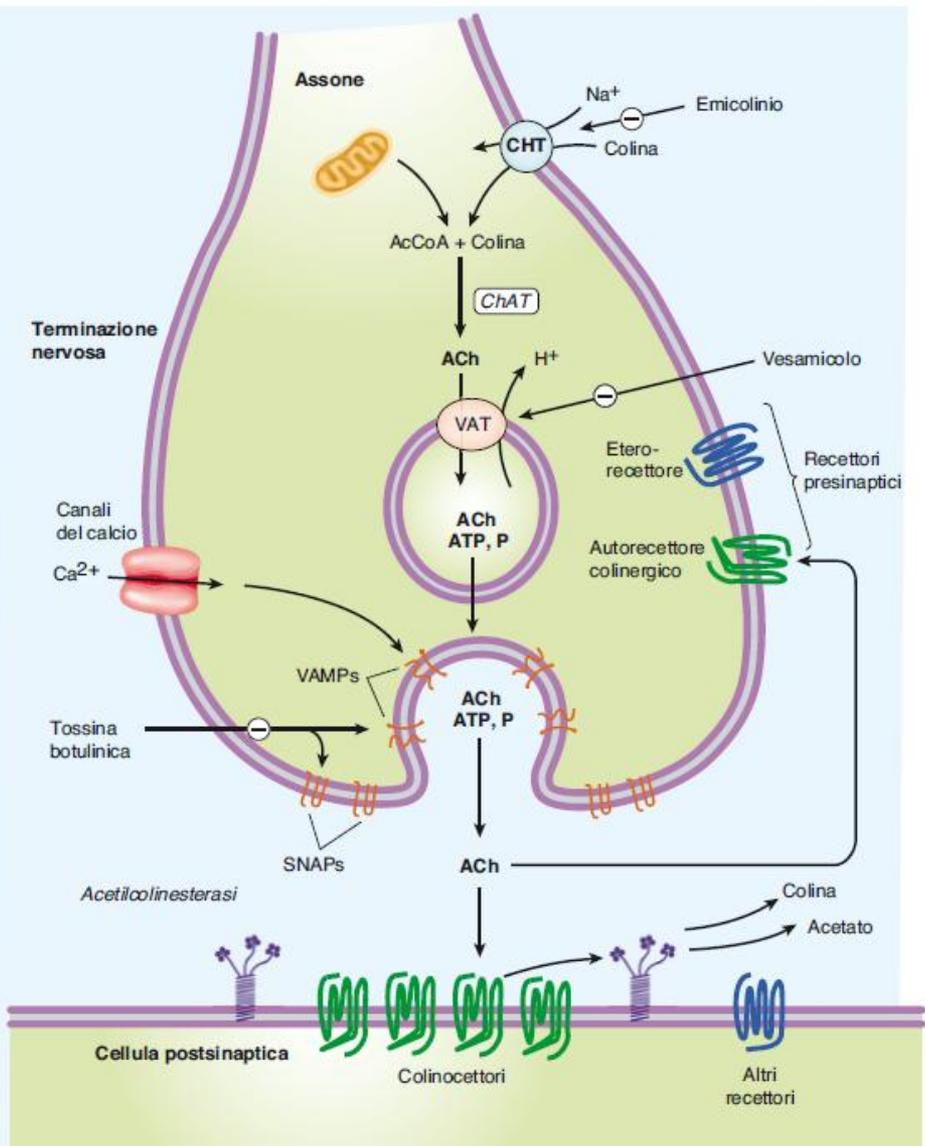


- Nel citoplasma delle cellule delle terminazioni nervose



- Nella fessura sinaptica





(a)

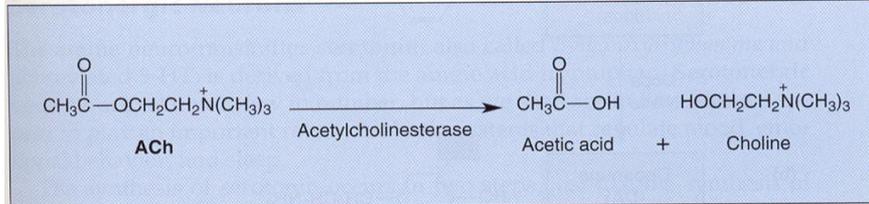
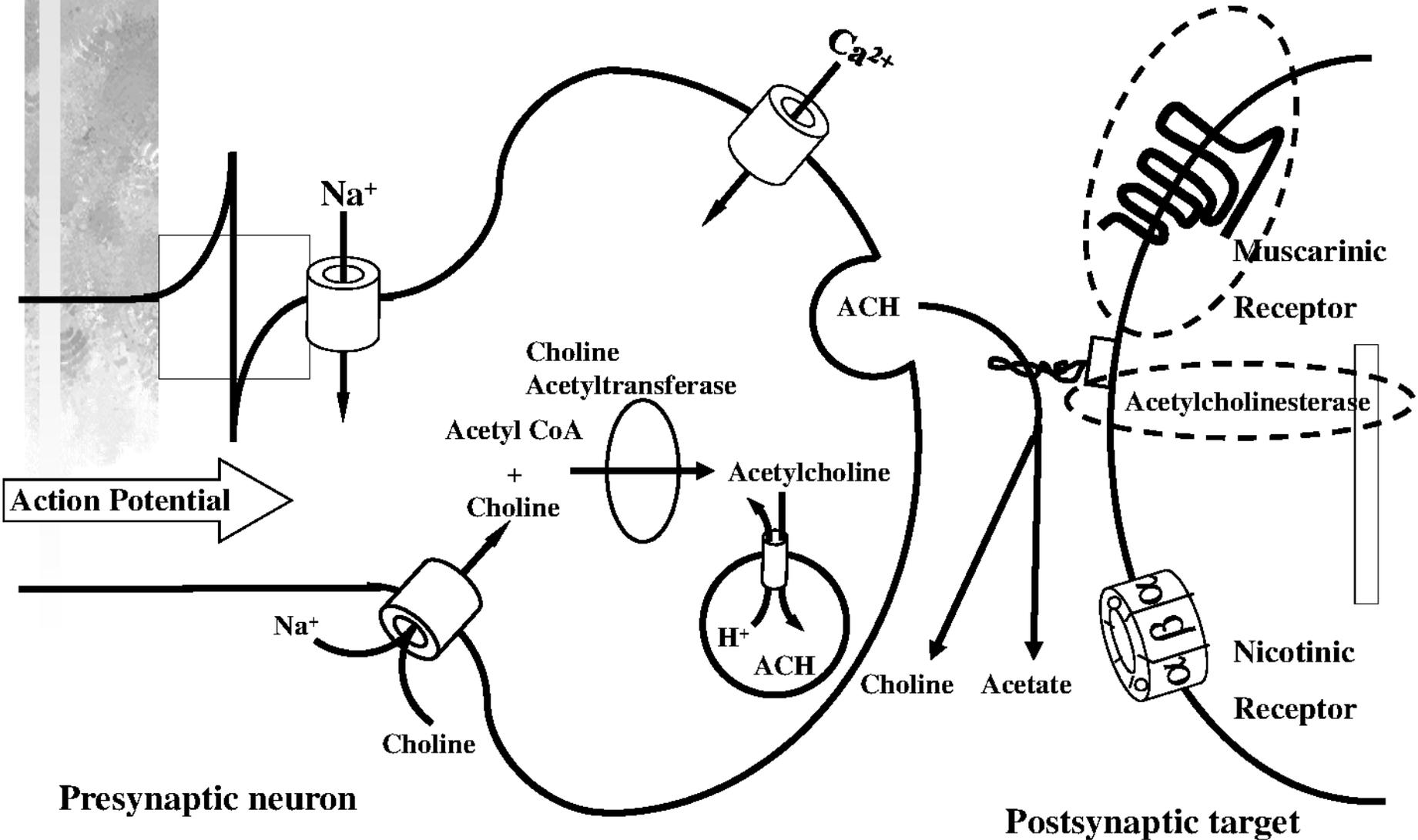
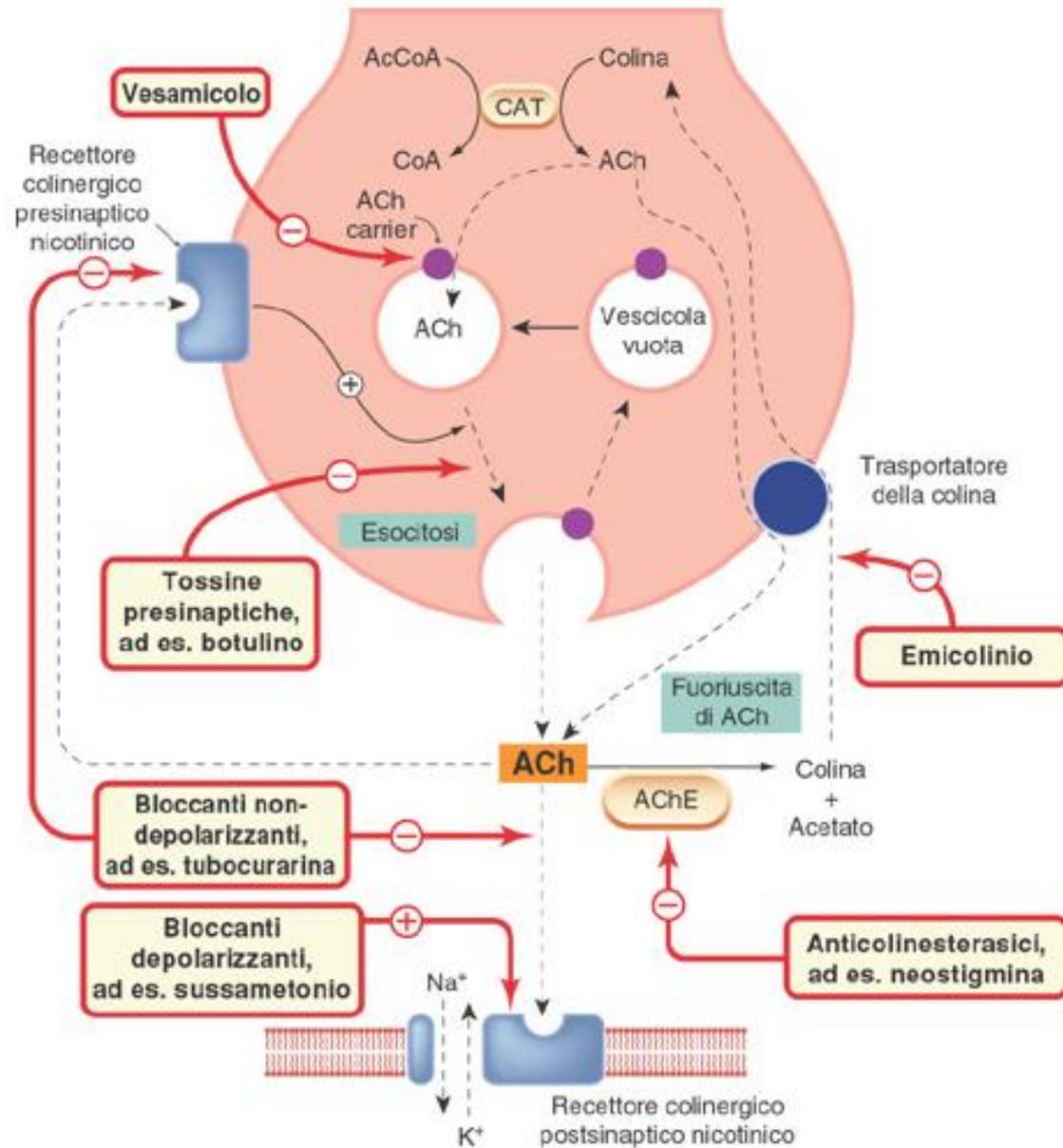


Figura 6-3. Illustrazione schematica generale di una giunzione colinergica (non in scala). La colina è trasportata nella terminazione presinaptica da un trasportatore sodio-dipendente (CHT). Questo trasporto può essere inibito da emicolini. L'acetilcolina è sintetizzata nel citoplasma dalla colina e dall'acetilcoenzima A (AcCoA) attraverso l'enzima colina-acetiltrasferasi (ChAT). L'ACh è quindi trasportata nelle vescicole di deposito per mezzo di un secondo trasportatore associato alle vescicole (VAT) che può essere inibito dal vesamicolo. Nella vescicola sono depositati anche peptidi, ATP e proteoglicano. Il rilascio del trasmettitore avviene quando si aprono i canali del calcio intracellulare, provocando l'aumento di voltaggio presente sulla membrana della terminazione, permettendo al calcio di entrare. L'aumento del calcio intracellulare provoca la fusione delle vescicole con la membrana plasmatica, ottenendo l'estruzione per esocitosi di ACh e dei cotrasmettitori nello spazio giunzionale (si veda il testo). Questo passaggio è bloccato dalla tossina botulinica. L'azione dell'acetilcolina viene interrotta metabolicamente dall'enzima acetilcolinesterasi. I recettori sulle terminazioni nervose presinaptiche regolano la liberazione del trasmettitore. SNAPs, proteine associate al sinaptosoma; VAMPs, proteine di membrana associate alle vescicole.

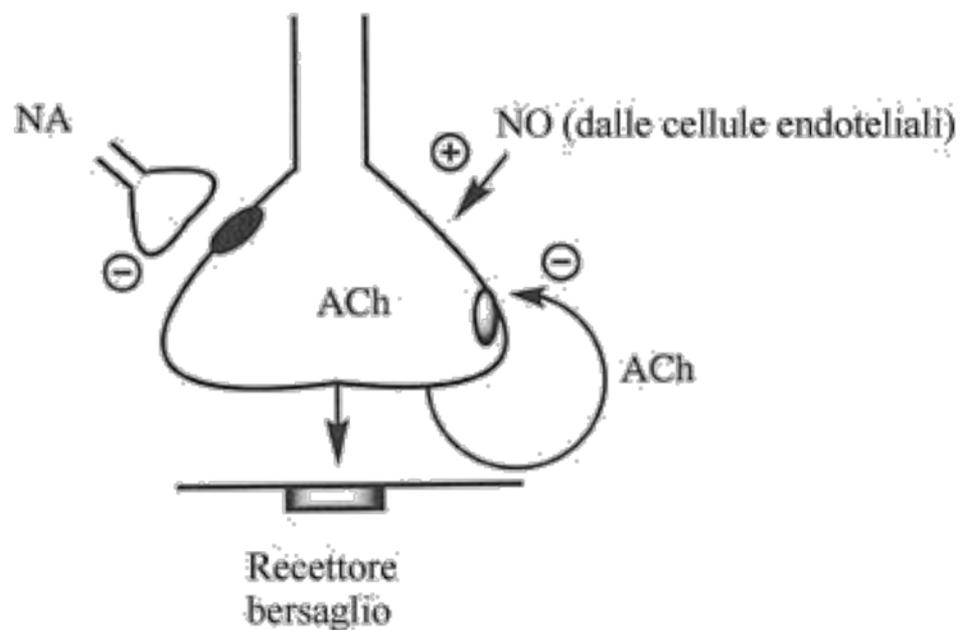
Pharmacologic manipulation of the cholinergic system



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



Controllo presinaptico della trasmissione colinergica



- Recettore della noradrenalina
- Recettore della acetilcolina
- ⊕ Promuove il rilascio di ACh
- ⊖ Inibisce il rilascio di ACh

RECETTORI MUSCARINICI

M1

M2

M3

M4

M5

Questi recettori oltre a legare l'Acetilcolina riconoscono anche la muscarina, alcaloide presente in alcuni funghi velenosi -**AMANITA MUSCARIA**.

RECETTORI NICOTINICI

Nm

Giunzione neuromuscolare
dei muscoli scheletrici

Nn

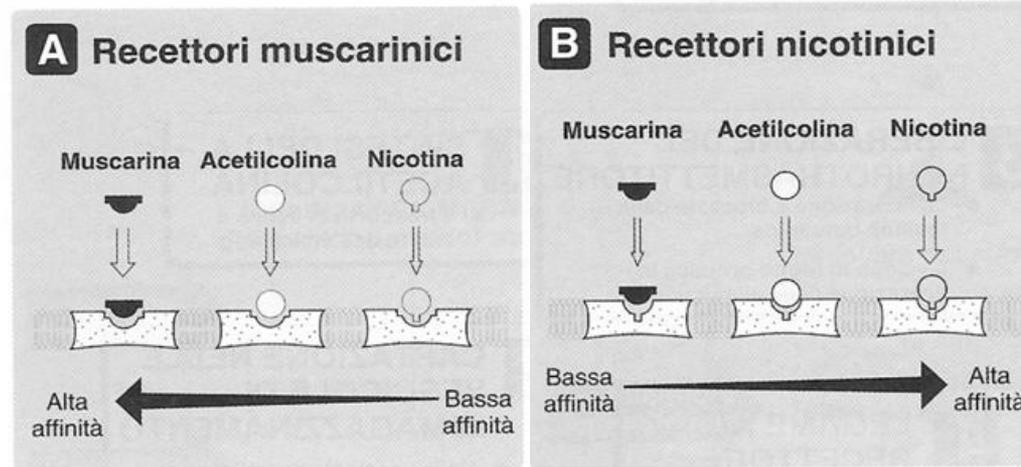
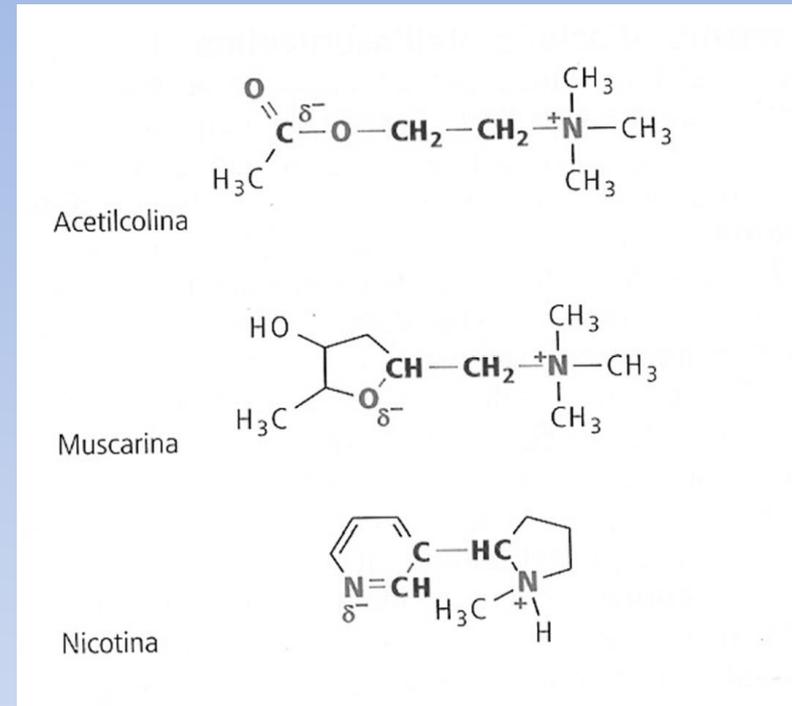
Corpo cellulare
post-gangliare,
dendriti

RECETTORI PER L'ACETILCOLINA

Tabella 7-2. Tipi di colinocettori e loro meccanismi postrecettoriali.

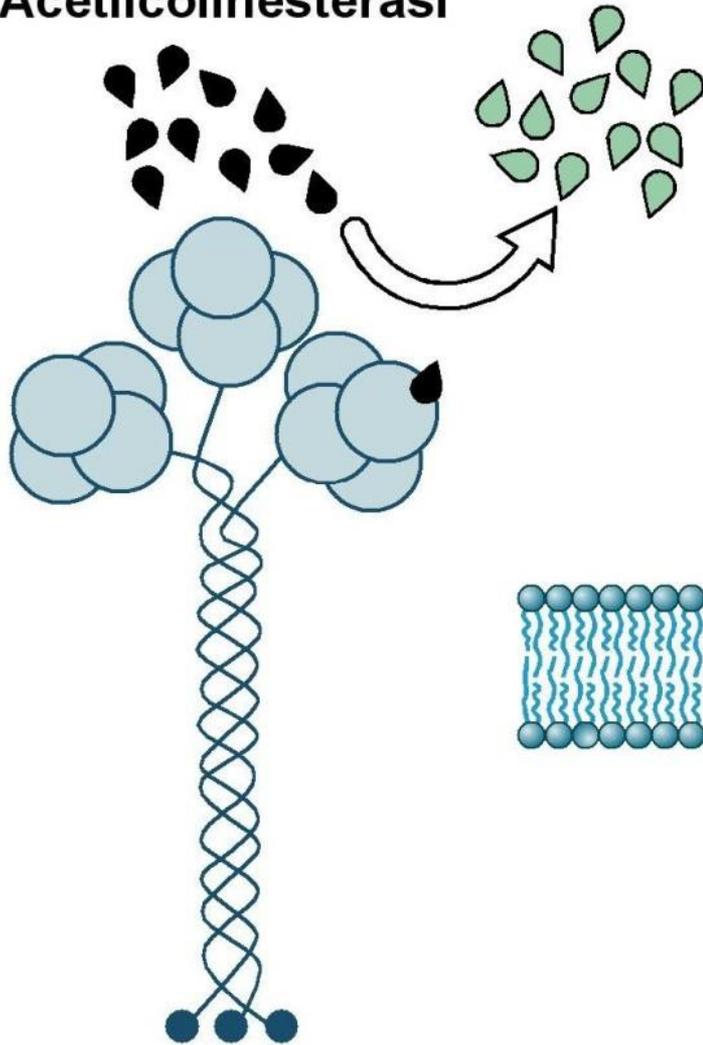
Tipo recettoriale	G proteina	Meccanismi post-recettoriali
M ₁	G _q	↑ cascata IP ₃ , DAG
M ₂	G _i	↓ produzione AMPc
M ₃	G _q	↑ cascata IP ₃ , DAG
M ₄	G _i	↓ produzione AMPc
M ₅	G _q	↑ cascata IP ₃ , DAG
N _M	Nessuna	Corrente depolarizzante di Na ⁺ e K ⁺
N _N	Nessuna	Corrente depolarizzante di Na ⁺ e K ⁺

AMPc, adenosin-monofosfato ciclico;
DAG, dialciglicerolo;
IP₃, inositolo-1,4,5-trifosfato.

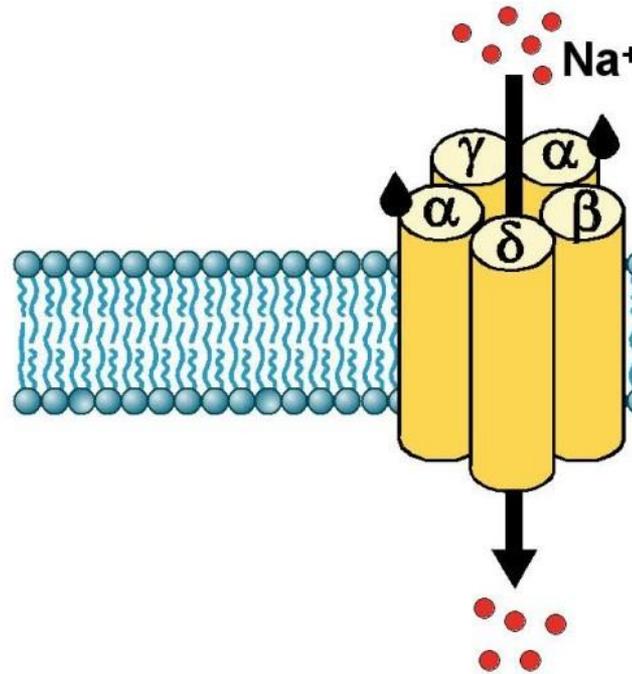


Rappresentazione schematica dell' enzima acetilcolinesterasi, e dei recettori muscarinico e nicotinic

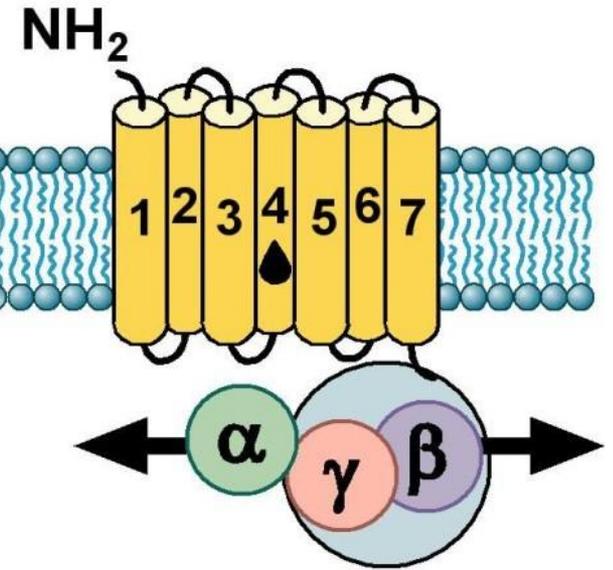
Acetilcolinesterasi



Nicotinico



Muscarinico

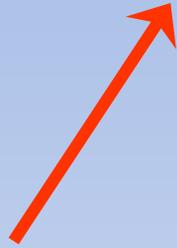


● Acetilcolina

● Acetilcolina degradata

● Na⁺

ACh



**IPPOCAMPO,
GANGLI DELLA BASE**

**m. di Alzheimer,
m. di Parkinson**



**GIUNZIONE
NEUROMUSCOLARE**



SIMPATICO

Gangli

Midollare surrenale

**(Terminazione post-gangliare
gh. sudoripare)**

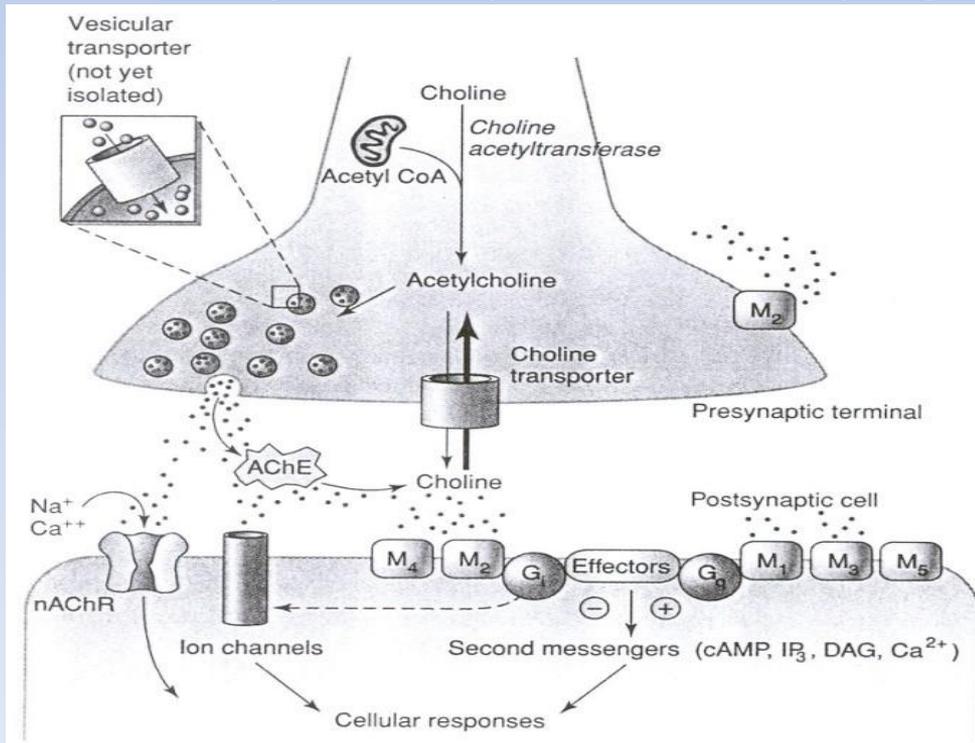
PARASIMPATICO

Gangli

**Terminazioni post-gangliari
organi effettori**

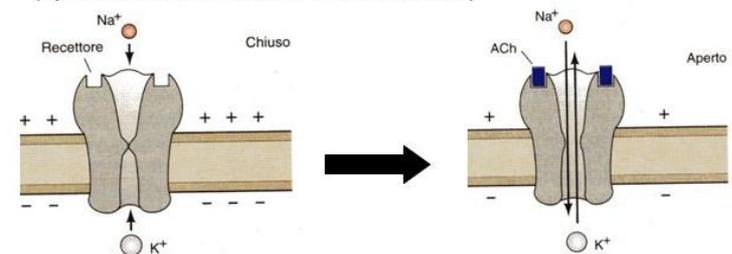
Tabella 7-1. Sottotipi e caratteristiche dei colinocettori

Tipo di recettore	Altri nomi	Localizzazione	Caratteristiche strutturali	Meccanismi post recettoriali
M ₁		Neuroni	7 segmenti transmembrana legati a proteina G _{q11}	IP ₃ , cascata del DAG 
M ₂	M ₂ cardiaco	Cuore, neuroni, muscolatura liscia	7 segmenti transmembrana legati a proteina G _{i0}	Inibizione della produzione di cAMP, attivazione di canali del K ⁺ 
M ₃		Ghiandole, muscolatura liscia, endotelio	7 segmenti transmembrana legati a proteina G _{q11}	IP ₃ , cascata del DAG 
M ₄		SNC	7 segmenti transmembrana legati a proteina G _{i0}	Inibizione della produzione di cAMP 
M ₅		SNC	7 segmenti transmembrana legati a proteina G _{q11}	IP ₃ , cascata del DAG 
N _M	Recettore di tipo muscolare, di placca terminale	Giunzione neuromuscolare della muscolatura scheletrica	Pentamero ¹ [(α ₁) ₂ β1δ γ]	Canali ionici per Na ⁺ e K ⁺ depolarizzanti
N _N	Recettore di tipo neuronale, gangliare	Soma e dendriti dei neuroni postgangliari, SNC	Pentamero ¹ con sole subunità α e β, ad es. (α ₄) ₂ (β ₂) ₃ o α ₃ α ₅ (β ₂) ₃ (gangli)	Canali ionici per Na ⁺ e K ⁺ depolarizzanti

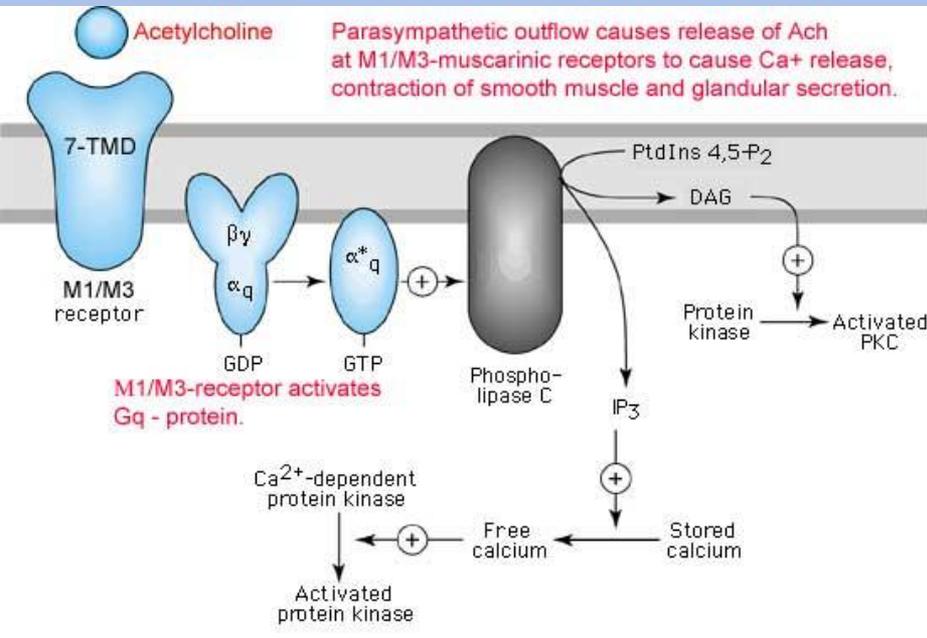


L'ACh può avere azione sia eccitatoria che inibitoria

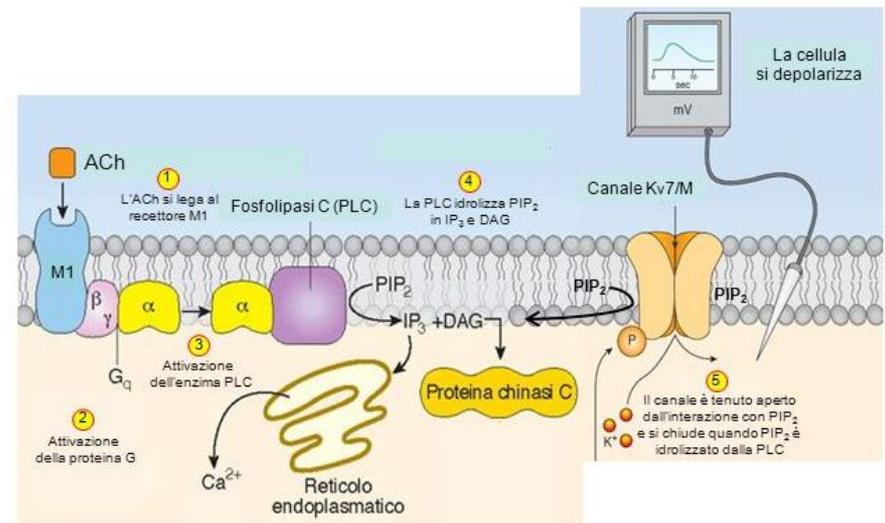
ACh sul recettore nAChR: azione eccitatoria
(apertura di un recettore canale Na⁺/K⁺)



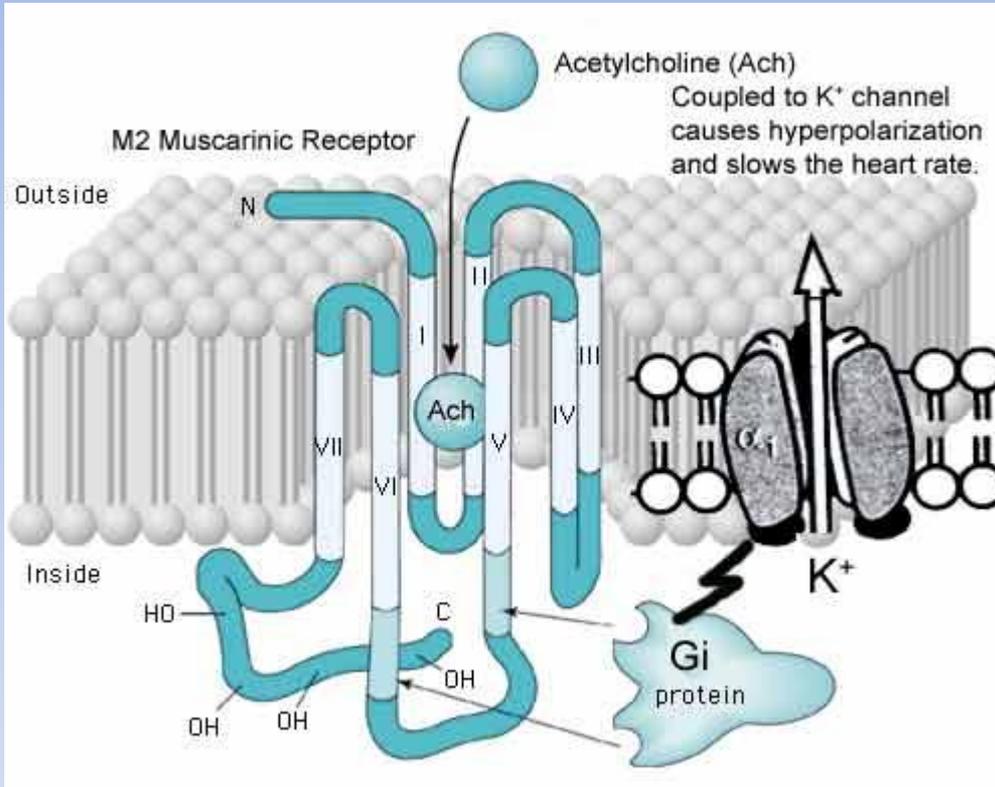
Esempio di azione eccitatoria associata al recettore muscarinico dell'ACh (mAChR)



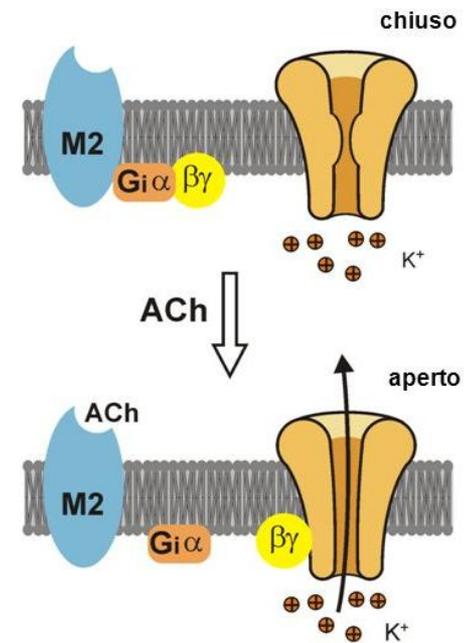
- L'ACh attiva un mAChR (*M1*, *M3*) che attraverso la via G_q/PLC **chiude** un canale Kv7/M con conseguente **depolarizzazione** della cellula
- Azione **indiretta eccitatoria** mediata dalla via G_q/PLC che idrolizza e depleta il PIP₂ (fosfatidilinositolo 4,5-bisfosfato (PIP₂))
- Il PIP₂ tiene **aperto** il canale e la sua idrolisi in IP₃ e DAG **chiude** il canale
- Azione lenta



Esempio di azione inibitoria associata al recettore muscarinico mAChR



- L'ACh attiva un mAChR (**M2**) che attraverso un'azione diretta mediata dalla subunità **Giβγ** apre un canale del K⁺ (GIRK) con conseguente **iperpolarizzazione** della cellula.
- **Azione diretta inibitoria** della Gi sul canale. Avviene rapidamente.

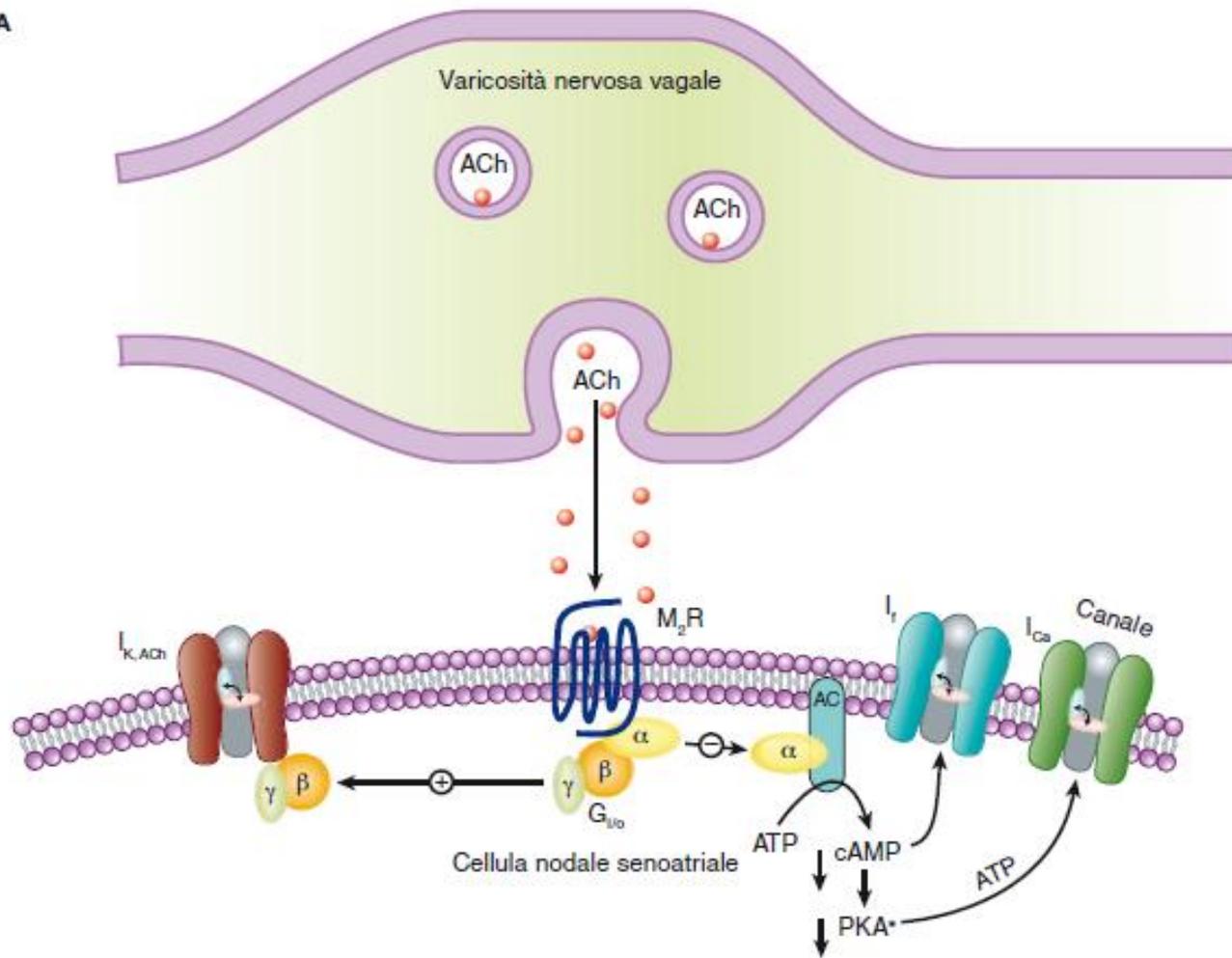


Ma non solo,

la subunità α inibisce cAMP con conseguente:

- inibizione apertura canali per Ca⁺⁺
- diminuita apertura canali Na⁺

A



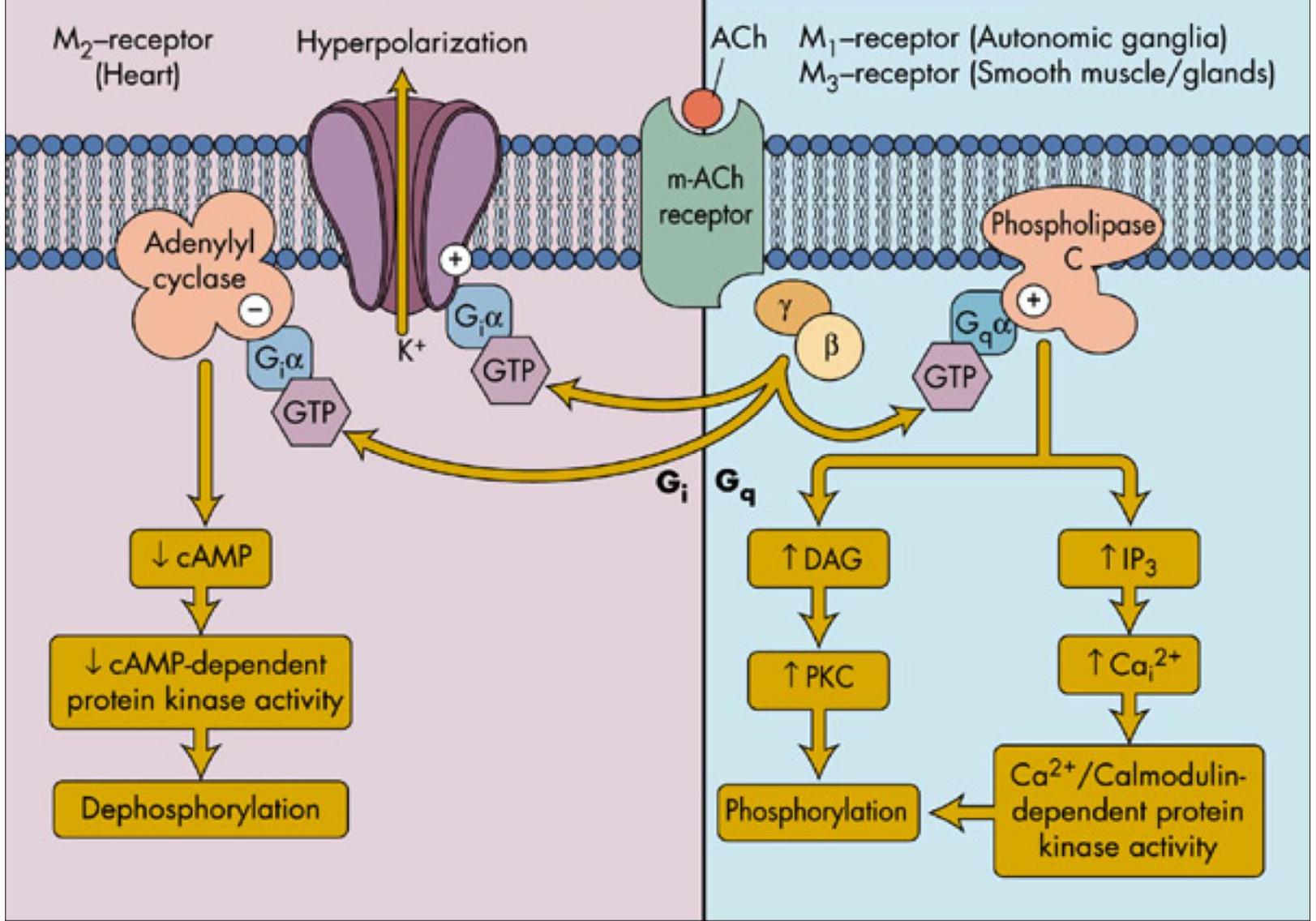
A: recettore M2 (cardiaco)



- Heart SA node: decrease in heart rate (effetto cronotopo -)
- Heart AV node: decrease in conduction velocity (effetto domotropo -)
- Heart Atria: decrease in contractility (effetto ionotropo-)

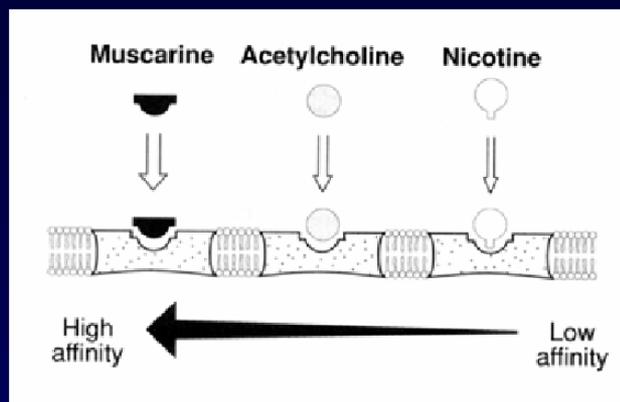
Figura 7-4. Meccanismi di trasduzione del segnale attivati da recettori muscarinici e nicotinici. (A): trasmissione muscarinica al nodo senoatriale nel cuore. L'acetilcolina (ACh) rilasciata dalle varicosità degli assoni colinergici postgangliari interagisce con i recettori muscarinici M₂(RM₂), che sono associati a proteine G₁₀, attraverso le quali attivano dei canali del K⁺, con conseguente iperpolarizzazione di membrana, ed inibiscono la sintesi di cAMP. Quest'ultimo effetto causa lo spostamento dell'apertura voltaggio-dipendente dei canali responsabili della corrente segnapassi (*pacemaker*) del Na⁺ (I_f) verso livelli più negativi del potenziale di membrana e riduce la fosforilazione e la probabilità di apertura dei canali del Ca²⁺ voltaggio-dipendenti di tipo L (I_{Ca}). (B): trasmissione nicotinica a livello della placca neuromuscolare scheletrica. L'acetilcolina rilasciata dalla terminazione nervosa motoria interagisce con le subunità del pentamero recettoriale nicotinico inducendo apertura del canale, con conseguente corrente del Na⁺ in entrata, che produce un potenziale postsinaptico eccitatorio (EPSP). L'EPSP depolarizza la membrana muscolare, generando un potenziale d'azione e dando l'avvio alla contrazione. L'acetilcolinesterasi (AChE) idrolizza l'ACh nella matrice extracellulare.

Muscarinic receptor signal transduction

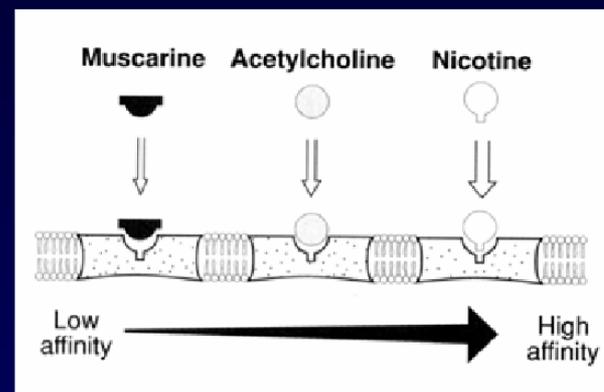


I RECEPTORI PER L'ACETILCOLINA

RECEPTORI MUSCARINICI



RECEPTORI NICOTINICI



I **muscarinici** sono recettori a sette domini transmembrana che regolano secondi messaggeri di tipo metabotropico (cAMP e IP₃)

I **nicotinici** sono recettori-canale permeabili allo ione Na⁺

RECETTORI NICOTINICI

Nicotinico muscolare (N_M)

Localizzazione: giunzione neuromuscolare

Funzione: depolarizzazione di placca; contrazione

Composizione: $\alpha 1, \beta 1, \delta, \gamma$ o ϵ

Meccanismi molecolari: apertura del canale e ingresso di Na^+

Nicotinico neuronale (N_N)

Localizzazione: Gangli SNA; midollare del surrene; SNC

Funzione: Depolarizzazione dei neuroni post gangliari e trasmissione gangliare
Secrezione di catecolamine dal surrene

Composizione: $\alpha 2\beta 2$ o $\alpha 2\beta 3$

Meccanismi molecolari: apertura del canale e ingresso di sodio

I RECETTORI MUSCARINICI

Studi di tipo **farmacologico** hanno suggerito l'esistenza di **due** famiglie di recettori **muscarinici** chiamate **M1 e M2**.

La **famiglia M₁** contiene **tre sottotipi** recettoriali chiamati **M₁, M₃ e M₅**

La **famiglia M₂** contiene **due sottotipi** recettoriali chiamati **M₂ e M₄**

I recettori della **famiglia M1** attivano la **formazione di IP₃** e la **liberazione del calcio intracellulare**

I recettori della **famiglia M2** **inibiscono la formazione di cAMP** e **attivano i canali per il potassio**

RECETTORE M1 (nervoso)

Localizzazione: SNC (corteccia, ippocampo)
gangli
cellule parietali gastriche

Agonisti: Ach, carbacolo

Antagonisti selettivi: pirenzepina

Meccanismo di trasduzione: IP₃/ DAG

Proteina G: G_q/ G₁₁

RECETTORE M2 (cardiaco)

Localizzazione: cuore: atri, tessuto di conduzione
SNC

Agonisti: Ach, carbacolo

Antagonisti selettivi: triptiramina, AFDX384

Meccanismo di trasduzione: ↓cAMP ↑correnti K

Proteina G: G_i/ G_o

RECETTORE M3 (ghiandolare)

Localizzazione: ghiandole esocrine
muscolatura liscia
endotelio

Agonisti: Ach, carbacolo

Antagonisti selettivi: 4-DAMP

Trasduzione: IP₃/ DAG

Proteina G: G_q/ G₁₁

RECETTORE M4

Localizzazione: SNC
polmone

Agonisti: Ach

Antagonista selettivo: MT3

Trasduzione: ↓cAMP ↑correnti K

Proteina G: G_i/ G_o

RECETTORE M5

Localizzazione: SNC

Agonisti: Ach

Antagonisti selettivi: ?

Trasduzione: IP₃/ DAG

Proteina G: G_q/ G₁₁

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

Localizzazione dei RM

- I tre tipi principali (M_1 , M_2 , M_3) sono detti:
 - M_1 “neuronalì”:
 - SNC (corteccia cerebrale, ippocampo, striato)
 - ghiandole esocrine (secrezione)
 - M_2 “cardiaci” :
 - cuore (atri) (riduzione forza di contrazione e frequenza)
 - muscolo liscio gastrointestinale (contrazione muscolatura)
 - SNC
 - M_3 “ghiandolari”:
 - ghiandole esocrine
 - musc. liscia tratto G.I. e vescicale e muscoli oculari ciliare e dell’iride (miosi)
 - M_4 SNC (vie striatali e nucleo basale cerebrale)
 - M_5 SNC (determina il rilascio di dopamina nel SNC)

Caratteristiche dei sottotipi dei recettori colinergici muscarinici (mAChRs)

Recettori M₁

RECETTORE	LOCALIZZAZIONE CELLULARE E TISSUTALE	RISPOSTA CELLULARE	RISPOSTA FUNZIONALE
M ₁	Sistema nervoso centrale: maggiormente in corteccia cerebrale, ippocampo e striato	Attivazione della PLC; ↑ IP ₃ e ↑ DAG → ↑ Ca ²⁺ e PKC	Aumento delle funzioni cognitive (Apprendimento e memoria)
	Gangli del sistema nervoso autonomo	Depolarizzazione e eccitazione (↑ rsEPSP)	Aumento dell'attività neuronale
	Ghiandole (gastriche e salivari)	Attivazione della PLD ₂ , PLA ₂ ; ↑ AA	Diminuzione del rilascio di dopamina e dell'attività locomotoria
	Nervi enterici	Accoppiati via G _{q/11}	Aumento della depolarizzazione nei gangli del sistema autonomo.

Caratteristiche dei sottotipi dei recettori colinergici muscarinici (mAChRs)

Recettori M₂

RECEPTORE	LOCALIZZAZIONE CELLULARE E TISSUTALE	RISPOSTA CELLULARE	RISPOSTA FUNZIONALE
M ₂	Ampiamente espresso nel: sistema nervoso centrale	Inibizione dell'enzima adenilato ciclasi ↓cAMP	<u>Cuore:</u> <i>Nodo Seno Atriale:</i> - rallentamento della depolarizzazione spontanea; - iperpolarizzazione, ↓HR
	Agiscono come autorecettori Modulando negativamente la liberazione di acetilcolina	Attivazione dei canali per il K ⁺ (inwardly rectifying K ⁺)	<i>Nodo Atrio Ventricolare:</i> Diminuzione della velocità di conduzione;
	cuore	Inibizione dei canali voltaggio dipendenti del Ca ²⁺	<i>Atrio:</i> ↓ periodo refrattario, ↓ contrazione
	cellule muscolari lisce	Iperpolarizzazione ed inibizione	<i>Ventricolo:</i> leggera ↓ contrazione
	Terminazioni dei nervi del sistema nervoso autonomo	Accoppiati via G _i /G _o (PTX-sensitive)	<u>Muscolo liscio :</u> ↑ Contrazione
			<u>Nervi periferici:</u> Inibizione neuronale attraverso autorecettori e eterocettori ↓ trasmissione gangliare
			<u>Sistema Nervoso Centrale:</u> Inibizione neuronale ↑ Tremori; Ipotermia; analgesia

Caratteristiche dei sottotipi dei recettori colinergici muscarinici (mAChRs)

Recettori M₃

RECETTORE	LOCALIZZAZIONE CELLULARE E TISSUTALE	RISPOSTA CELLULARE	RISPOSTA FUNZIONALE
M ₃	Sistema Nervoso Centrale Ampiamente espresso (< rispetto agli altri mAChRs)	Attivazione della PLC; ↑ IP ₃ ↑ DAG → ↑ Ca ²⁺ e PKC	Muscolo liscio ↑ contrazione e ruolo essenziale nella peristalsi (prevalentemente in alcuni, es. vescica urinaria)
	Abbondantemente espresso in: Cellule muscolari lisce Ghiandole Cuore	Depolarizzazione e eccitazione (↑ sEPSP) Attivazione della PLD ₂ , PLA ₂ ; ↑ AA Accoppiati via G _{q/11}	Ghiandole: ↑ secrezione (prevalentemente nelle ghiandole salivarie) Aumento dell'assunzione di cibo Incremento del peso corporeo Incremento dei depositi di grasso Inibizione del rilascio di dopamina Sintesi di NO

Caratteristiche dei sottotipi dei recettori colinergici muscarinici (mAChRs)

Recettori M₄

RECEPTORE	LOCALIZZAZIONE CELLULARE E TISSUTALE	RISPOSTA CELLULARE	RISPOSTA FUNZIONALE
M ₄	Espressi preferenzialmente nel sistema nervoso centrale	<p>Inibizione dell'enzima adenilato ciclasi ↓cAMP</p> <p>Attivazione dei canali per il K⁺ (inwardly rectifying K⁺) channels</p> <p>Inibizione dei canali del Ca²⁺ voltaggio dipendenti</p> <p>Iperpolarizzazione ed inibizione</p> <p>Accoppiati via G_i/G_o (PTX-sensitive)</p>	<p>Inibizione del rilascio di neurotrasmettitori nel SNC e periferico mediato da autorecettori ed eterorecettori</p> <p>Analgesia; attività catalettica</p> <p>Facilitazione del rilascio di dopamina</p>

Caratteristiche dei sottotipi dei recettori colinergici muscarinici (mAChRs)

Recettori M₅

RECELTTORE	LOCALIZZAZIONE CELLULARE E TISSUTALE	RISPOSTA CELLULARE	RISPOSTA FUNZIONALE
M ₅	<p>Basso livello di espressione nel Sistema nervoso centrale e periferico</p> <p>Espressi prevalentemente nei neuroni dopaminergici nella VTA e nella <i>substantia nigra</i></p>	<p>Attivazione della PLC; ↑ IP₃ e ↑ DAG → ↑ Ca²⁺ e PKC</p> <p>Depolarizzazione ed eccitazione (↑ sEPSP)</p> <p>Attivazione della PLD₂, PLA₂; ↑ AA</p> <p>Accoppiati via G_{q/11}</p>	<p>Mediatori della dilatazione delle arterie e arteriole cerebrali (?)</p> <p>Facilitazione della liberazione di dopamina</p> <p>Aumento di comportamenti di <i>drug seeking behavior</i> e <i>reward</i> (es. oppiacei e cocaina)</p>

EFFETTI DELL'ACETILCOLINA SUI TESSUTI PERIFERICI

TESSUTO	Effetti dell'acetilcolina
Vasi (cellule endoteliali)	Liberazione di NO e vasodilatazione
Iride (m. sfintere della pupilla)	Contrazione e miosi
Muscolo ciliare	Contrazione e accomodazione del cristallino alla visione ravvicinata
Ghiandole salivari e lacrimali	Secrezione fluida e acquosa
Bronchi	Costrizione; ↑ secrezioni
Cuore	Bradycardia; ↓ velocità di conduzione; blocco AV ad alte dosi; lieve ↓ forza contrattile
Tratto GI	↑ Tono e secrezioni; rilassamento degli sfinteri
Vescica	Contrazione del muscolo detrusore; rilassamento dello sfintere
Ghiandole sudoripare	Diaforesi
Tratto riproduttivo (maschio)	Erezione
Utero	Variabile

Blood vessels

Muscle cells

Rilasciamento della muscolatura liscia

Endothelial cells

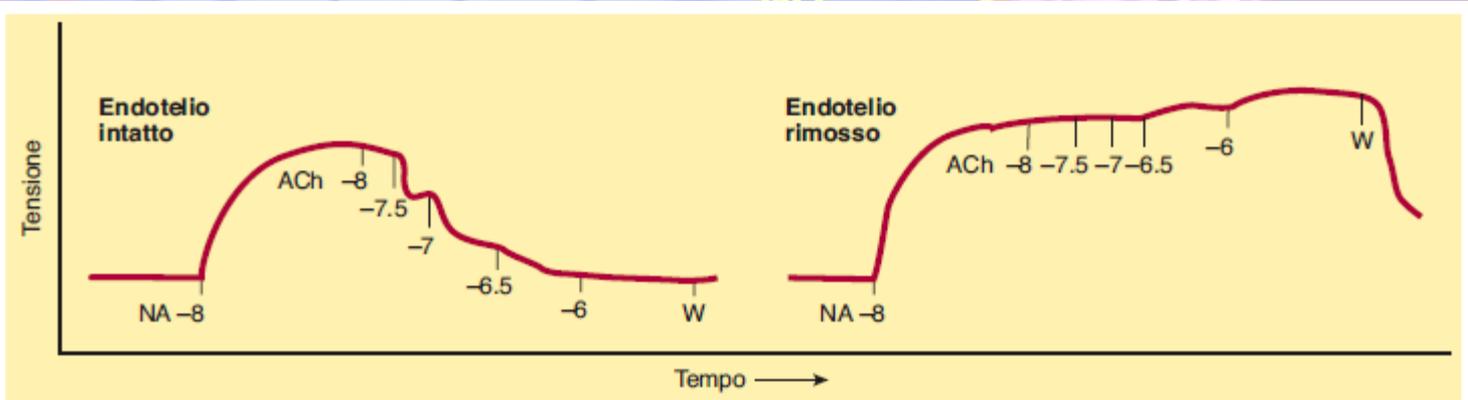
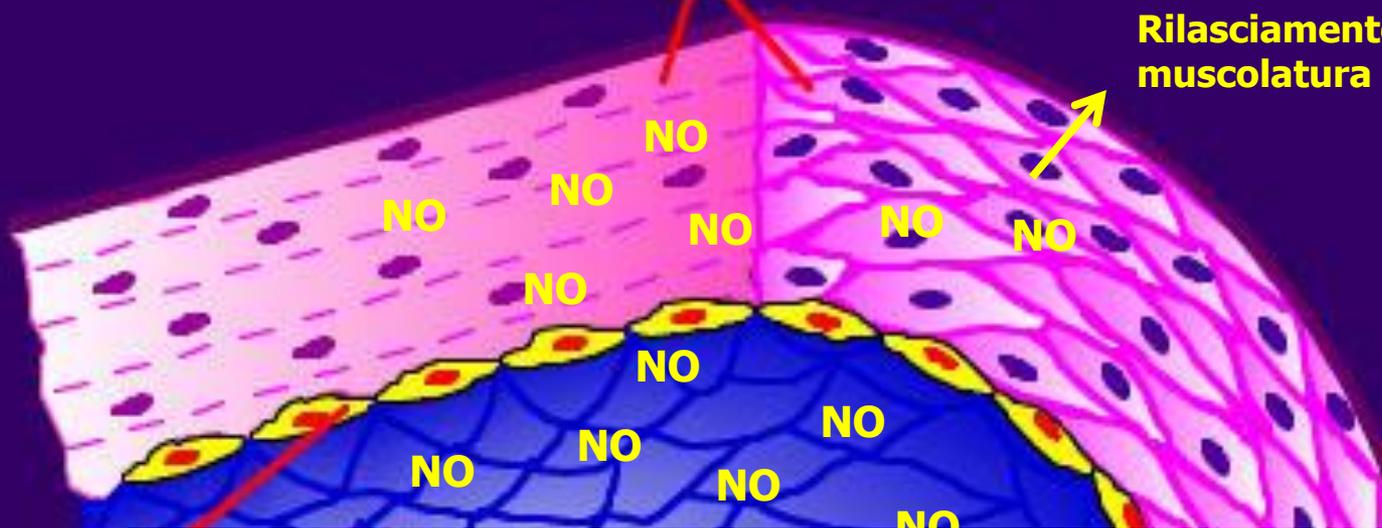


Figura 7-5. L'attivazione dei recettori muscarinici presenti sulle cellule endoteliali da parte dell'acetilcolina induce la liberazione di fattore di rilascio derivato dall'endotelio (EDRF [monossido di azoto, NO]), che determina il rilascio della muscolatura liscia vasale che è stata precedentemente contratta dalla noradrenalina. La rimozione dell'endotelio attraverso un processo di scollamento elimina l'effetto rilasciante ed evidenzia la contrazione provocata dall'azione diretta dell'acetilcolina sulla muscolatura liscia vasale. (NA, noradrenalina; ACh, acetilcolina. I numeri indicano i logaritmi delle concentrazioni applicate ai tempi indicati). (Modificata e riprodotta previo consenso da Furchgott RF, Zawadzki JV: The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. Nature 1980;288:373).

Acetilcolina

- Neurotrasmettitore derivato dalla colina rilasciato dai neuroni pregangliari del sistema nervoso autonomo e da alcuni neuroni postgangliari del simpatico (ghiandole sudoripare e salivari).
- Tutti i neuroni che rilasciano acetilcolina sono detti colinergici.



Acetilcolina

■ Funzione

- Composti "classici"
- Farmacologia ben nota
- Poco usata in terapia a causa degli effetti collaterali

■ Biologia molecolare

- Poco nota fino a tempi recenti
- Possibilità di ottenere derivati con pochi effetti collaterali

FARMACI CHE POSSONO MODIFICARE LA RISPOSTA COLINERGICA

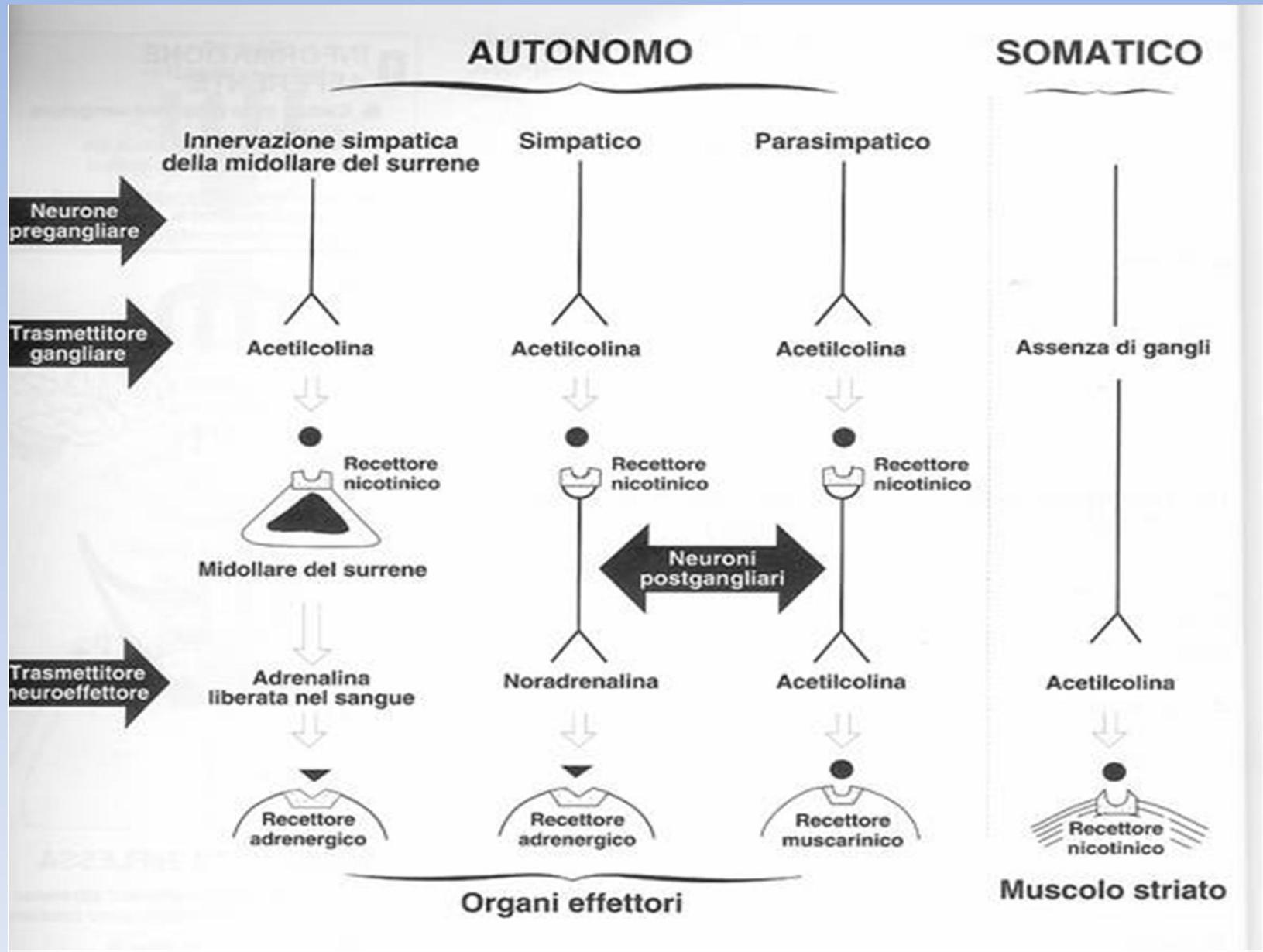
✓ PARASIMPATICOMIMETICI: (↑ RISPOSTA)

- diretti: agonisti dei recettori M e N
- indiretti: inibitori della AChE, stimolanti rilascio di Ach

✓ PARASIMPATICOLITICI (↓ RISPOSTA)

- diretti: antagonisti dei recettori M e N
- bloccanti neuromuscolari, inibitori rilascio di ACh)
- FARMACI CHE AGISCONO SUI GANGLI (stimolanti o bloccanti)

AGONISTI COLINERGICI



FARMACI CHE AUMENTANO LA RISPOSTA COLINERGICA

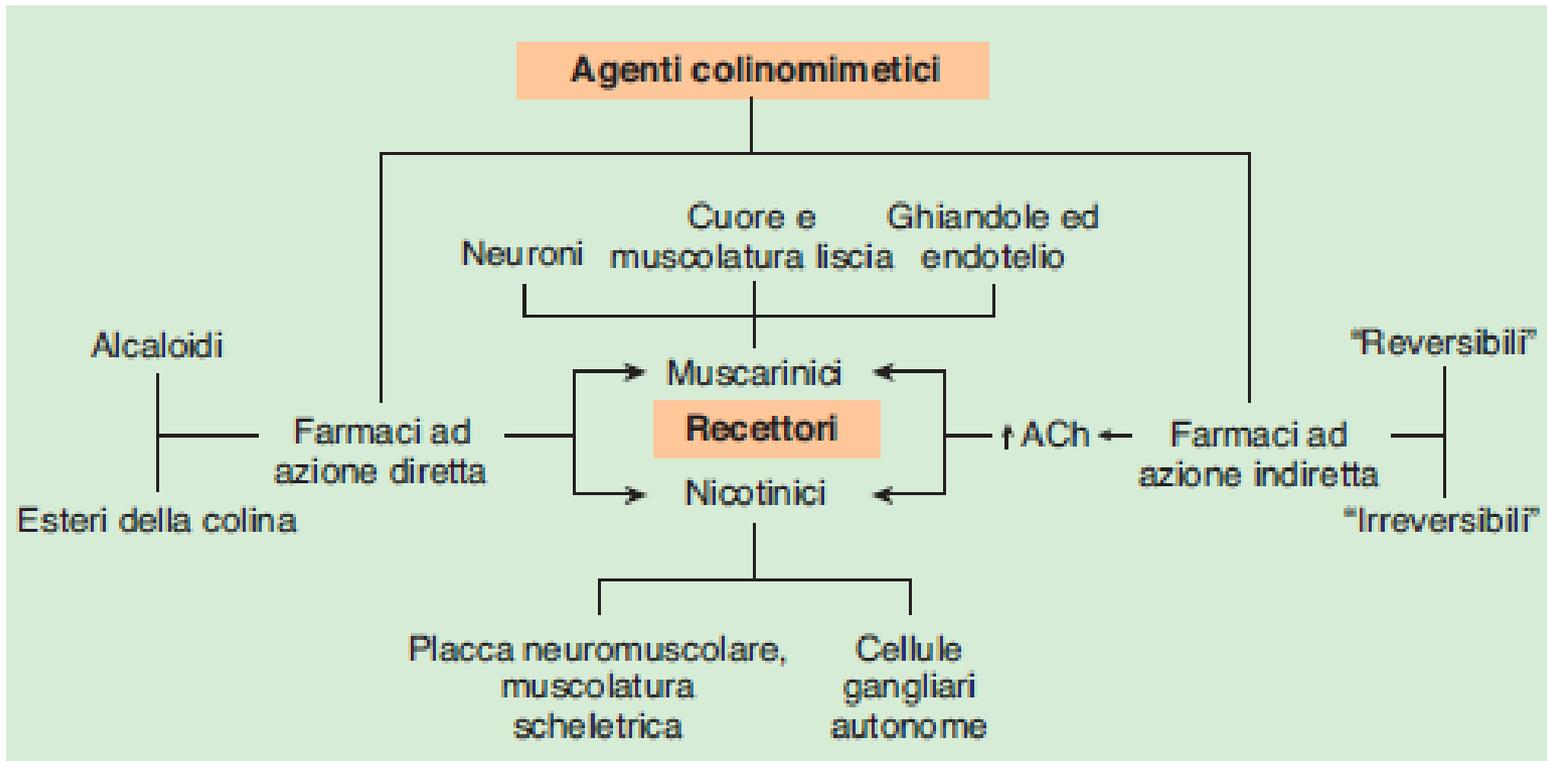


Figura 7-1. I principali gruppi di farmaci che attivano i recettori colinergici e tessuti bersaglio. ACh, acetilcolina.

PARASIMPATICOMIMETICI

AGONISTI COLINERGICI

AD AZIONE DIRETTA

- Acetilcolina
- Betanecolo
- Carbacolo
- Pilocarpina

AD AZIONE INDIRETTA (anticolinesterasici reversibili)

- Edrofonio
- Fisostigmina
- Neostigmina
- Piridostigmina

AD AZIONE INDIRETTA (anticolinesterasici irreversibili)

- Ecotiofato
- Isoflurofato

RIATTIVAZIONE DELLA ACETILCOLINESTERASI

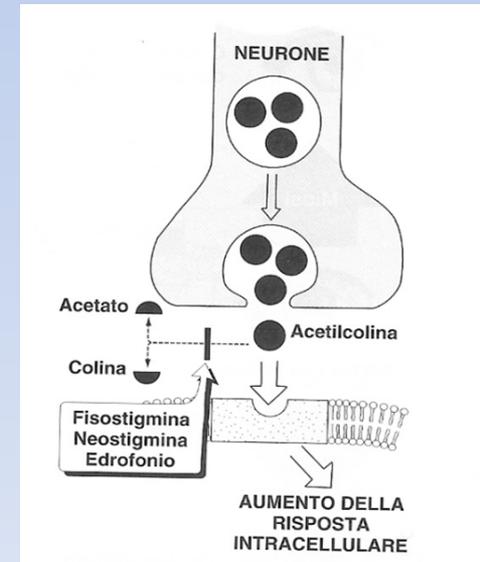
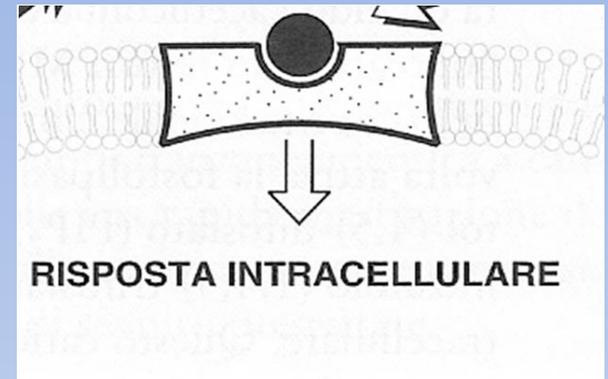
- Pralidossima



Riproducono gli effetti dell'Ach legandosi ai colinocettori



Prolungano la durata di vita dell'Ach



AGONISTI dei RECETTORI MUSCARINICI

Si definisce **AGONISTA** un farmaco che si lega ad un recettore e genera una risposta biologica. Generalmente un agonista riproduce gli effetti dei composti endogeni.

ACETILCOLINA
(Agonista endogeno)



AGONISTA

PILOCARPINA: (alcaloide vegetale
PILOCARPUS JABORANDI)



REC MUSCARINICO

Contrazione, miosi, Vasodilatazione e secrezione

AGONISTI COLINERGICI parasimpaticomimetici

AZIONE DIRETTA:

1. ACETILCOLINA
2. BETANECOLO
3. CARBACOLO
4. PILOCARPINA: (alcaloide vegetale PILOCARPUS JABORANDI) trattamento del glaucoma lega recettori muscarinici

AZIONE INDIRETTA (anticolinestasi reversibili):

1. FISOSTIGMINA: (alcaloide vegetale PILOCARPUS JABORANDI) inattiva reversibilmente l'acetilcolina. Stimola sia i muscarinici che i nicotinici
2. NEOSTIGMINA
3. PIRIDOSTIGMINA - composti di sintesi utili per la miastenia grave-

AZIONE INIDIRETTA (anticolinestasi irreversibili):

1. ISOFLURANO (DFP: diisopropilfluorofosfato)

Farmaci attivi sui recettori muscarinici

Agonisti

- Di origine naturale
 - Muscarina
 - Pilocarpina
 - Arecolina
- Di sintesi
 - Ossotremorina
 - Betanecolo
 - Carbacolo
 - metacolina

Antagonisti

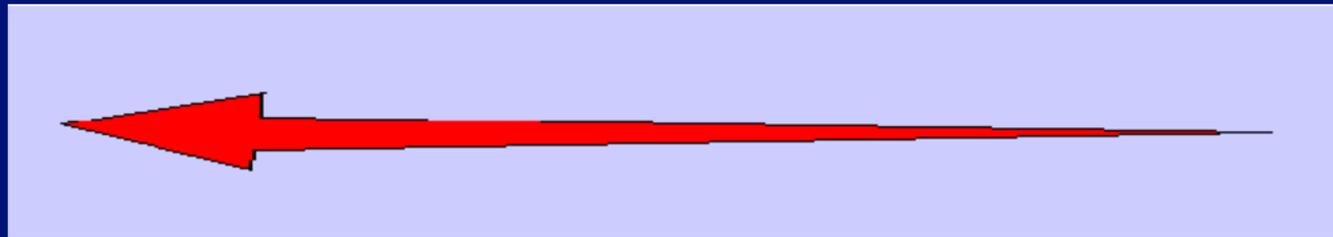
- Di origine naturale
 - Atropina
 - Scopolamina
- Di sintesi
 - Biperidene
 - Ciclopentolato
 - Pirenzepina
 - Triesifenidile

AGONISTI COLINERGICI AD AZIONE DIRETTA

AGONISTI MUSCARINICI

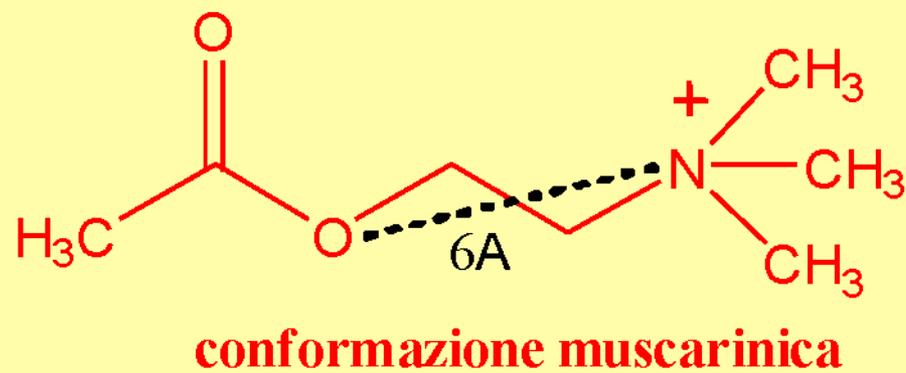
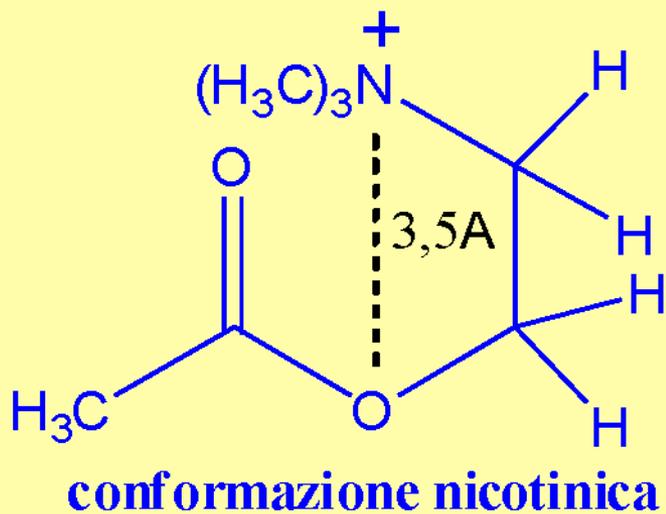
Recettore muscarinico

Recettore nicotinico

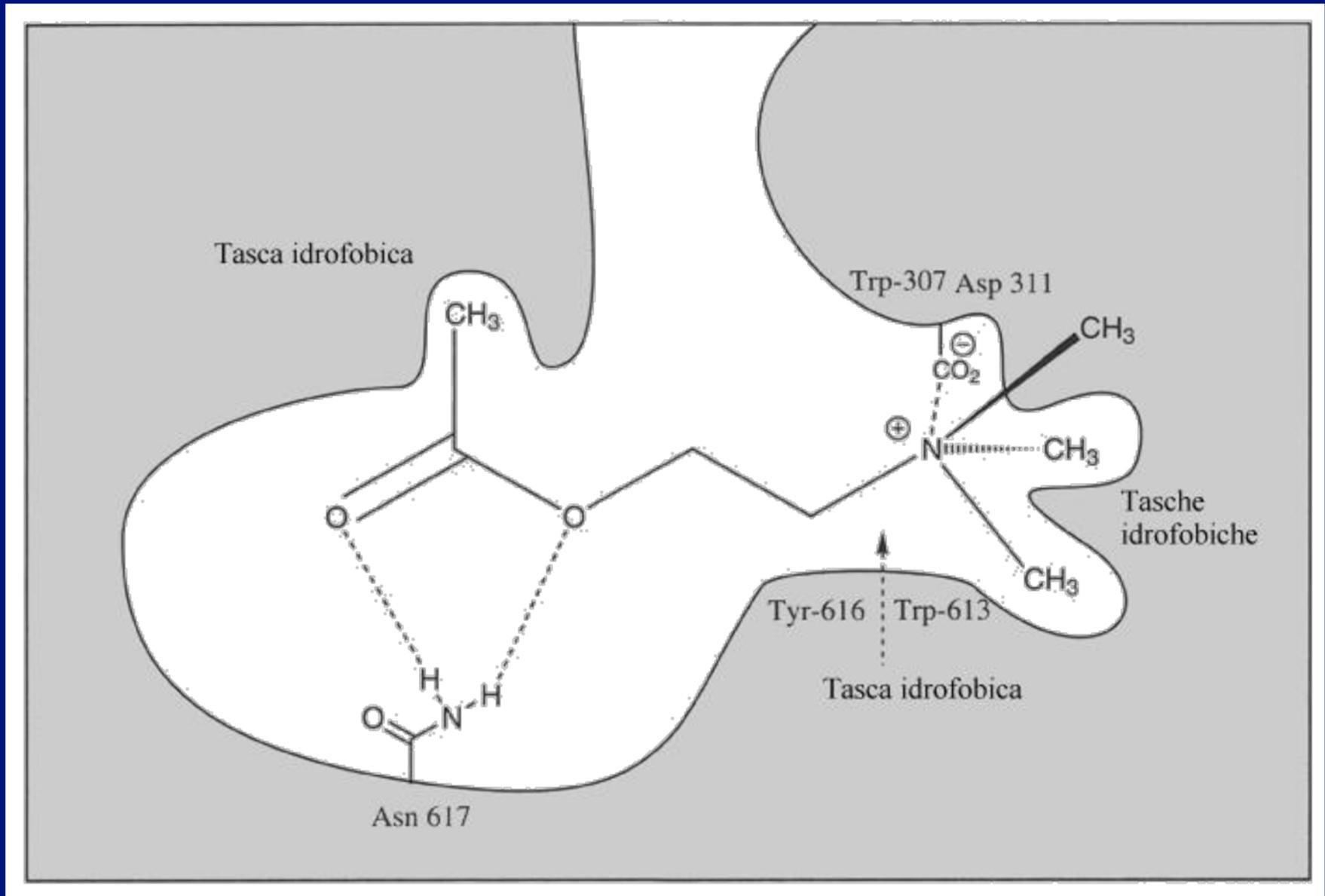


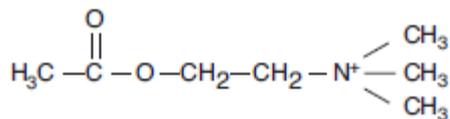
Alta affinità

Bassa affinità

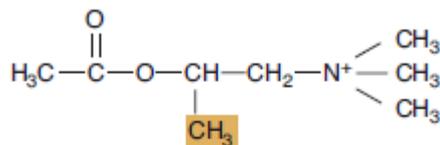


Modello generale per l'interazione dell'ACh con il recettore (M o N)

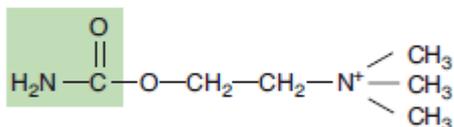




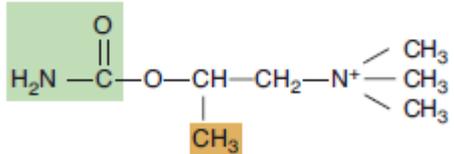
Acetilcolina



Metacolina
(acetil-β-metilcolina)



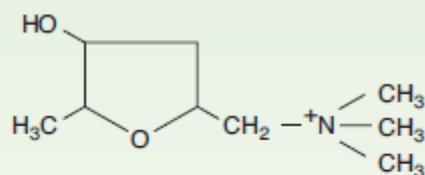
Carbacolo
(carbamoilcolina)



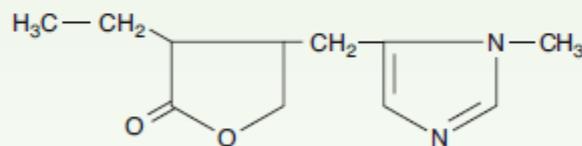
Betanecolo
(carbamoil-β-metilcolina)

Figura 7-2. Strutture molecolari di quattro esteri della colina. Acetilcolina e metacolina sono esteri dell'acido acetico (rispettivamente con colina e β-metilcolina). Carbacolo e betanecolo sono esteri dell'acido carbammico con gli stessi alcoli.

Azione principalmente muscarinica

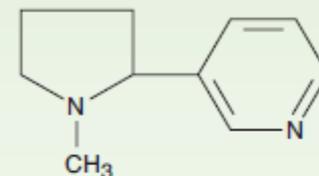


Muscarina

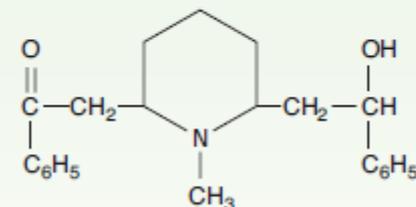


Pilocarpina

Azione principalmente nicotinic



Nicotina

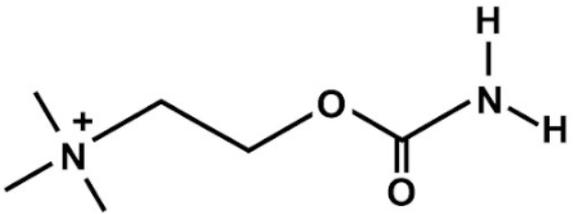


Lobelina

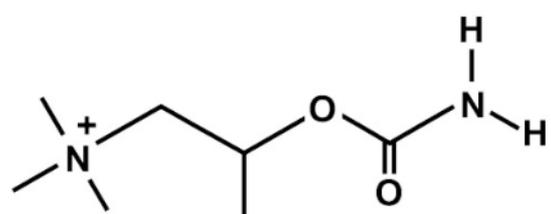
Figura 7-3. Strutture di alcuni alcaloidi colinomimetici.

FARMACI DEL PARASIMPATICO

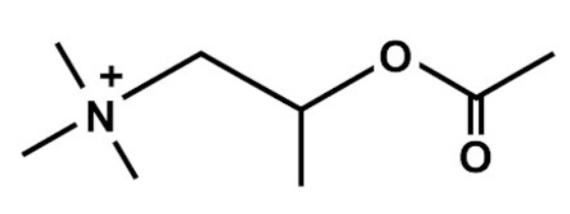
COLINOMIMETICI AD AZIONE DIRETTA



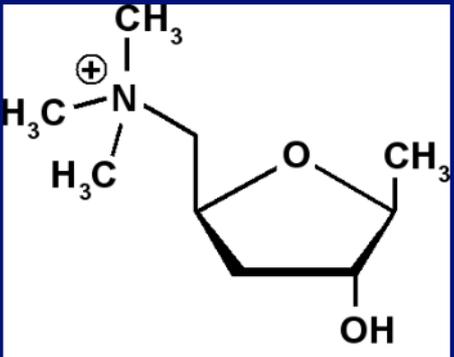
Carbacolo



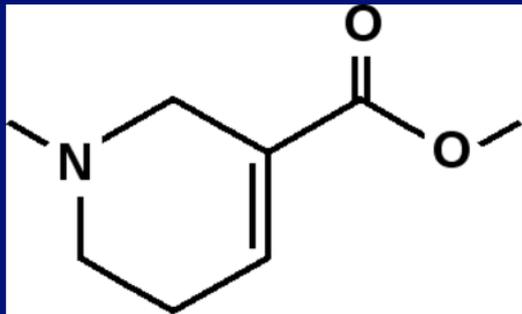
Betanecolo



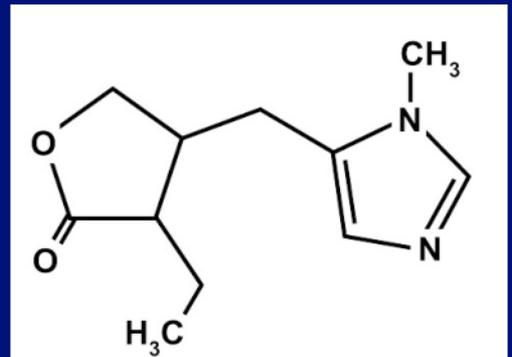
Metacolina



Muscarina

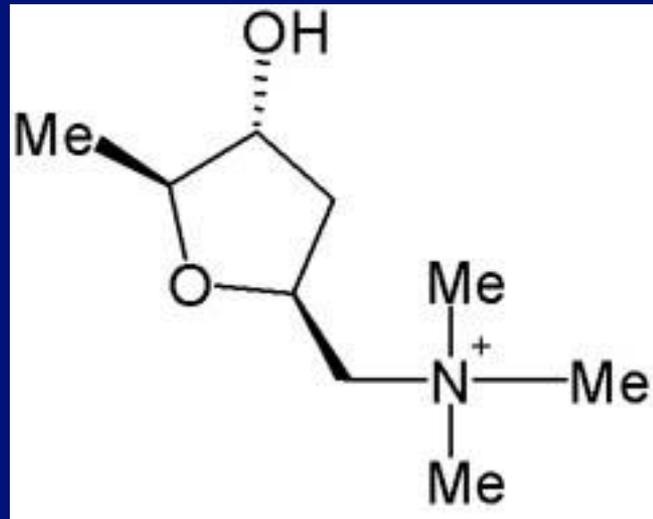


Arecolina



Pilocarpina

ALCALOIDI NATURALI



(*Amanita muscaria*)

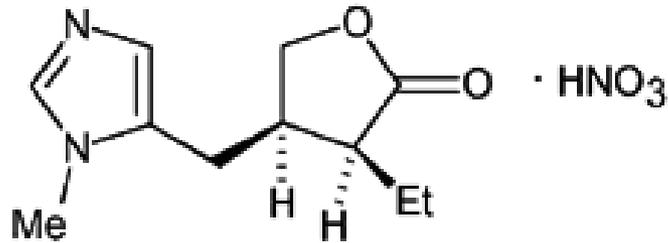


Avvelenamento da muscarina (*Amanita Muscaria*)

- Nausea, vomito, salivazione
- Dolori addominali
- Miosi e lacrimazione
- Disturbi visivi
- Bradicardia, broncospasmo, ipotensione

- Si tratta di sintomi di natura parasimpatica che sono bloccati dalla somministrazione di atropina

ALCALOIDI NATURALI



• PILOCARPINA

(*Pilocarpus jaborandi*)



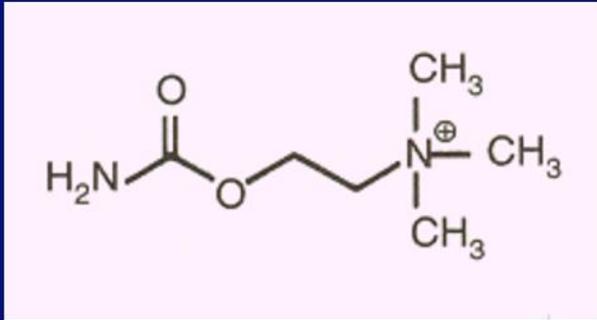
ALCALOIDI NATURALI

- 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 Nicotinic
		Agonista muscarinico	Suscettibilità alle colinesterasi	Cardio-vascolare	Gastro-intestinale	Vescica urinaria	
Acetilcolina	+++	++	++	++	+	+++	++
Metacolina	+	+++	++	++	+	+++	+
Carbacolo	-	+	+++	+++	++	+	+++
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.

Effetti opposti di Ach e NA sul cuore

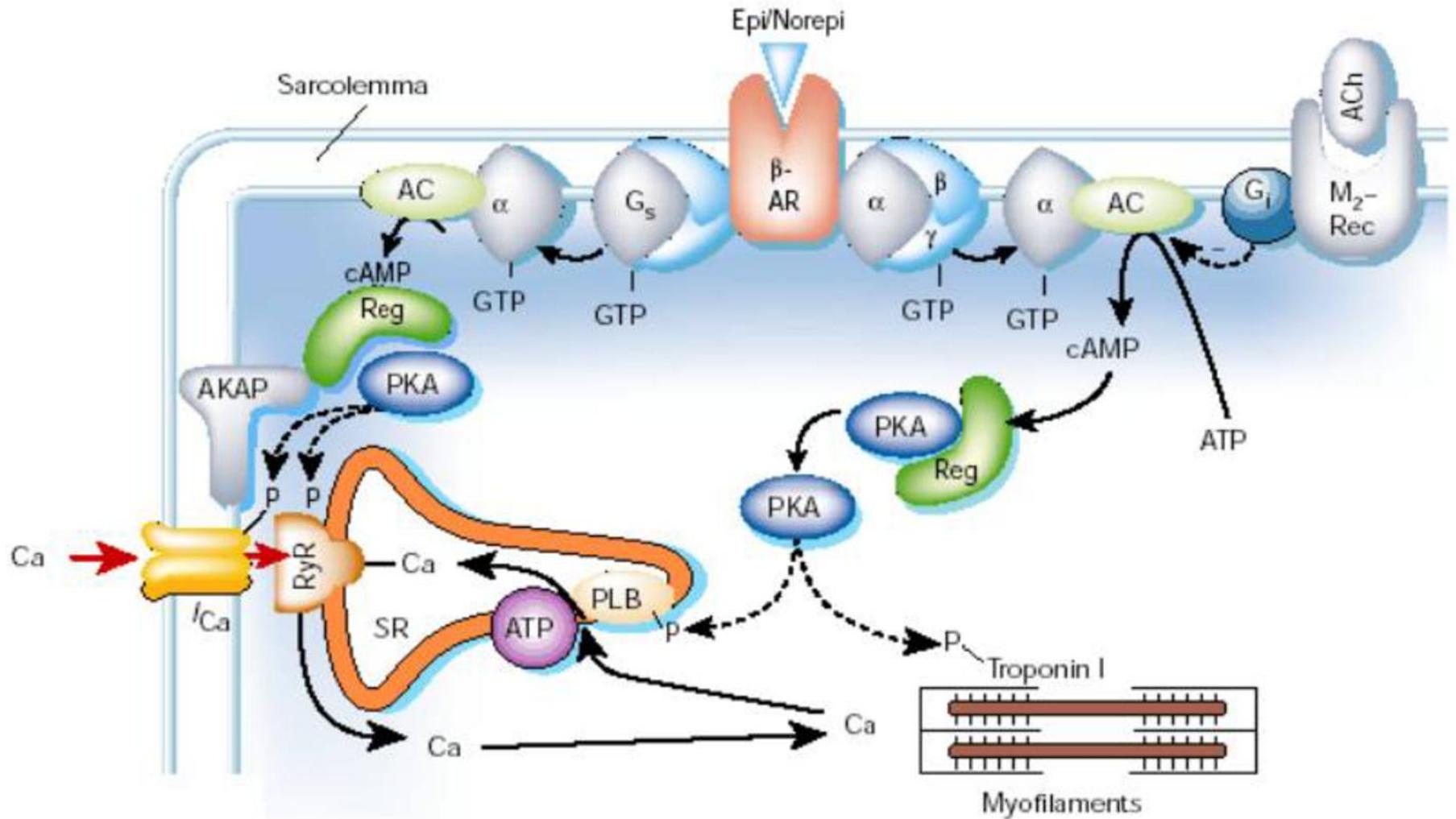


Tabella 7-3. Effetti degli agenti colinomimetici sugli organi principali.

Organo	Risposta ^a
Sistema Nervoso Centrale	Complessi effetti stimolatori; ad esempio, la nicotina (miglioramento dell'umore, stato di vigilanza, dipendenza), la fisostigmina (convulsioni); concentrazioni eccessive possono causare coma
Occhio Muscolo sfintere dell'iride Muscolo ciliare	Contrazione (miosi) Contrazione (accomodazione per la visione da vicino), ciclospasmo
Cuore Nodo senoatriale Atri Nodo atrioventricolare Ventricoli	Riduzione della frequenza cardiaca (cronotropismo negativo), ma importante risposta riflessa nel soggetto in vivo (vedi testo) Riduzione della forza contrattile (inotropismo negativo); riduzione del periodo refrattario Riduzione della velocità di conduzione (dromotropismo negativo); aumento del periodo refrattario Lieve diminuzione della forza contrattile
Vasi sanguigni	Dilatazione per liberazione di EDRF dall'endotelio
Bronchi	Contrazione (bronco-costrizione)
Tratto gastrointestinale Motilità Sfinteri	Aumenta la contrazione della muscolatura liscia, peristalsi Riduzione del tono, rilassamento
Vescica urinaria Detrusore Trigono e sfintere	Aumento della contrazione Rilassamento, svuotamento
Muscolo scheletrico	Attivazione delle giunzioni neuromuscolari; contrazione del muscolo
Ghiandole (esocrine)	Aumento della secrezione (sudorazione termoregolatoria, lacrimazione, salivazione, secrezioni bronchiali, ghiandole gastrointestinali)

^a Sono indicati solo gli effetti diretti; le risposte compensatorie a tali effetti diretti potrebbero essere importanti (vedi testo). EDRF, fattore di rilasciamento di derivazione endoteliale (principalmente nitrossido).

Proprietà farmacologiche dell'atropina e della scopolamina

- **Sistema nervoso centrale**
 - *Atropina*
 - Dosi terapeutiche causano stimolazione dei centri midollari e cerebrali
 - Dosi tossiche di atropina causano: eccitazione, irritabilità, disorientamento, allucinazioni e delirio
 - Dosi maggiori causano stimolazione seguita da depressione, collasso circolatorio e respiratorio, paralisi e coma
 - *Scopolamina*
 - Dosi terapeutiche causano depressione del SNC amnesia, fatica, riduzione della fase REM (sonno senza sogni)
 - Può causare euforia (propensione all'abuso)
- **Gangli e nervi del sistema nervoso autonomo**
 - La trasmissione gangliare colinergica è generalmente mediata da recettori nicotinici
 - I recettori M1 provocano potenziali postsinaptici eccitatori lenti
- **Occhio**
 - Pupilla dilatata (midriasi) = fotofobia
 - Perdita del riflesso pupillare alla luce
 - Paralisi dell'accomodazione (ciclopegia) = adattamento alla visione lontana
- **Sistema cardiovascolare**
 - Cuore
 - Alterazione del ritmo cardiaco (tachicardia) per azione sui recettori M2 delle cellule pacemaker sul nodo SA
 - Circolazione
 - Blocco degli effetti vasodilatatori e della caduta della pressione causata dagli esteri della colina
- **Tratto respiratorio**
 - Causano secchezza delle mucose per inibizione delle secrezioni del naso, della bocca, della faringe e dei bronchi
 - Inibizione della broncostrizione mediata da istamina, bradikina ed eicosanoidi
- **Tratto gastrointestinale**
 - Blocco delle azioni mediate dai recettori muscarinici sullo stomaco e sull'intestino
- **Secrezioni**
 - Salivari, mediate soprattutto da recettori M3: bocca secca (difficoltà nell'inghiottire e nel parlare)
 - Gastriche: inibizione della secrezione di mucina e di enzimi proteolitici
- **Motilità**
 - Inibizione della motilità (ampiezza e frequenza delle contrazioni peristaltiche) dello stomaco, del duodeno, del digiuno, dell'ileo e del colon.
 - Rilassamento degli sfinteri
- **Tratto urinario**
 - Decremento del tono e dell'ampiezza delle contrazioni della vescica e degli ureteri
- **Tratto biliare**
 - Decremento degli spasmi della colecisti e dei dotti biliari
- **Ghiandole sudoripare e temperatura**
 - Inibizione dell'attività delle ghiandole sudoripare (la pelle diviene calda e secca)

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.

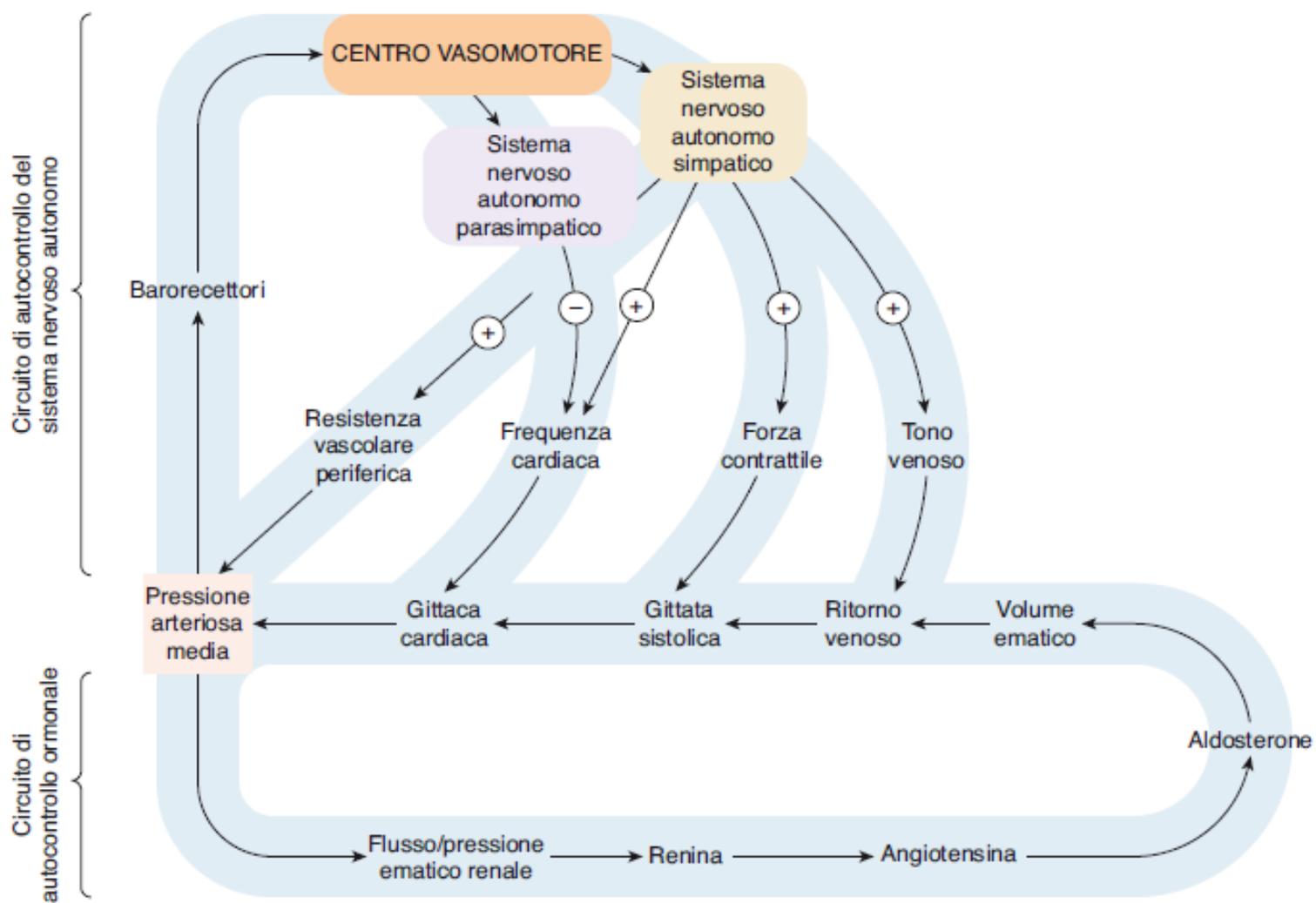


Figura 6-7. Controllo autonomo ed ormonale della funzione cardiovascolare. Si noti che sono presenti almeno due circuiti di autocontrollo, il circuito del sistema nervoso autonomo ed il circuito ormonale. Il sistema nervoso autonomo simpatico influenza direttamente quattro variabili principali: resistenza vascolare periferica, frequenza cardiaca, forza contrattile e tono venoso. Esso modula anche direttamente la produzione di renina (non mostrata). Il sistema nervoso parasimpatico influenza direttamente la frequenza cardiaca. Oltre al suo ruolo di stimolazione dell'increzione di aldosterone, l'angiotensina II fa aumentare per azione diretta la resistenza vascolare periferica e facilita gli effetti del sistema nervoso simpatico (non in figura). L'effetto finale di autocontrollo di ciascun circuito è compensare modifiche della pressione arteriosa. Così, una diminuzione pressoria da perdita di sangue evocherà un aumento del flusso di impulsi simpatico e rilascio di renina. All'opposto, un aumento della pressione media dovuto a somministrazione di un farmaco vasocostrittore causa riduzione delle efferenze simpatiche e del rilascio di renina ed aumenta le efferenze parasimpatiche (vagali).

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 degli agonisti muscarinici

- **Disordini gastrointestinale**

- *Betanecolo*

- Distensione addominale postoperatoria
 - Atonia gastrica o gastroparesi

- **Disordini della vescica urinaria**

- *Betanecolo*

- Trattamento della ritenzione urinaria(inadeguato svuotamento della vescica)
 - Atonia postoperatoria
 - Ritenzione urinaria postpartum
 - Ipotonia cronica, miohenica o neurogenica della vescica

- **Xerostomia**

- *Pilocarpina*

- Xerostomia da radiazioni al collo o alla testa
 - Xerostomia associata alla sindrome di Sjogren (sindrome autoimmune con compromissione delle ghiandole salivari e lacrimali)

- **Oftalmologia**

- *Pilocarpina*

- Trattamento del glaucoma (OCUSERT PILO-20)

- **Sistema nervoso centrale**

- **Agonisti selettivi per i recettori M1 e M2 per il trattamento dei deficit cognitivi associati alla malattia di Alzheimer**

USI TERAPEUTICI

Carbacolo (sol. 0.01-3%):

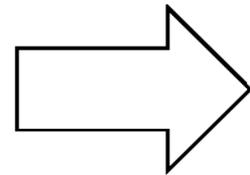
Miotico (Mioticol®)

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

AGONISTI MUSCARINICI

USI TERAPEUTICI

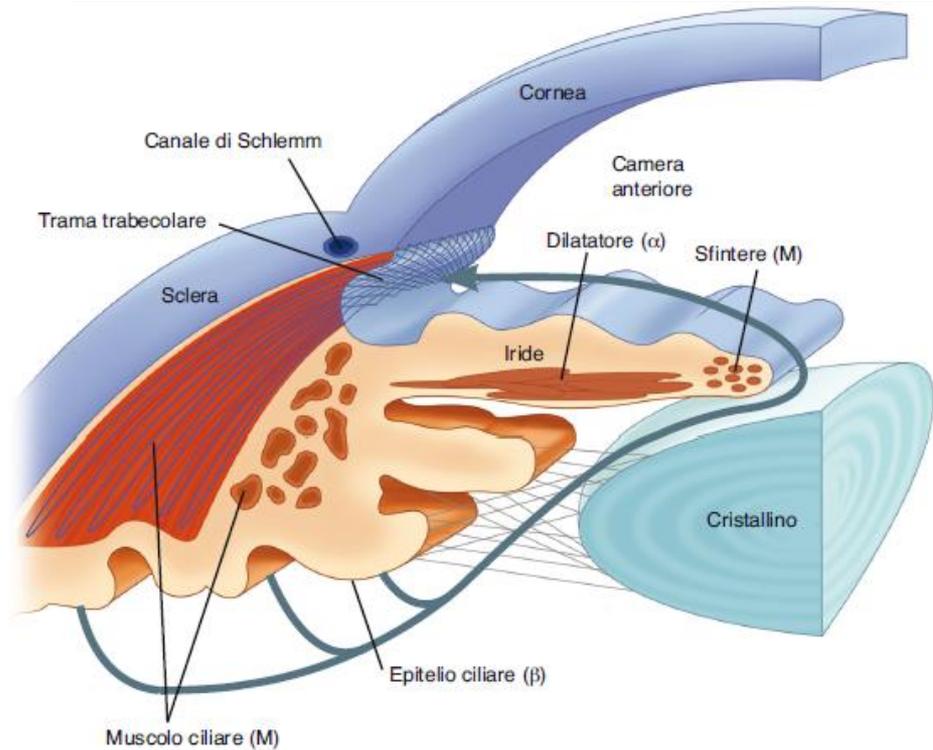
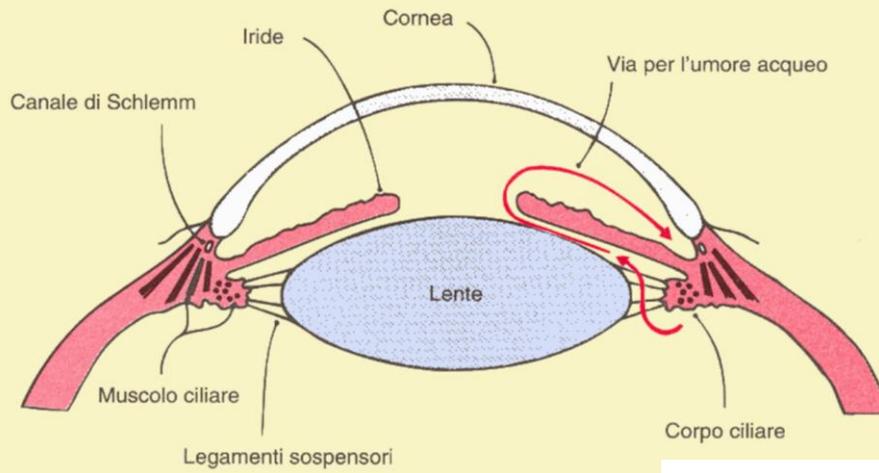
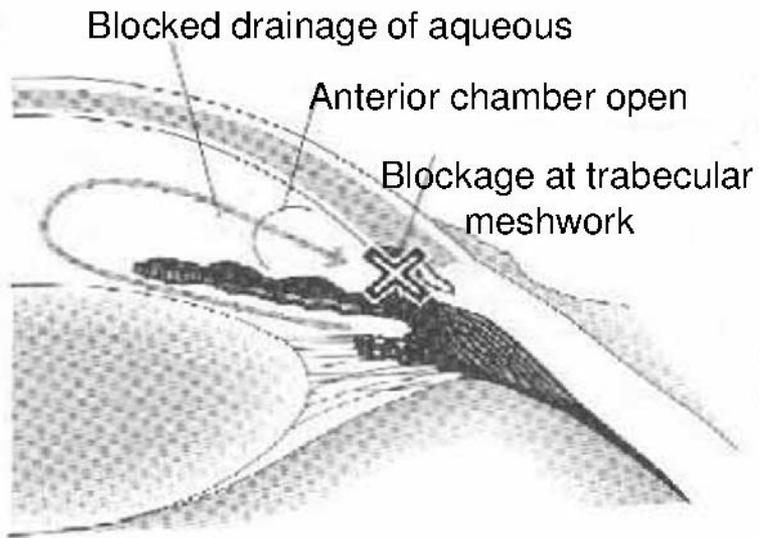


Figura 6-9. Strutture della camera anteriore dell'occhio. In questo diagramma schematico sono mostrati i tessuti con significative funzioni del sistema nervoso autonomo e gli associati recettori del SNA. L'umor acqueo è secreto dall'epitelio dei corpi ciliari, fluisce attraverso la camera anteriore nello spazio davanti all'iride ed attraverso la rete trabecolare, e fuoriesce dal canale di Schlemm (freccia). Il blocco dei β -adrenorecettori associati all'epitelio ciliare produce riduzione della secrezione dell'umor acqueo. I vasi sanguigni dell'occhio non presenti nella sclera sono anch'essi sotto il controllo del sistema nervoso autonomo ed influenzano il drenaggio dell'umor acqueo.

Tipi di glaucoma

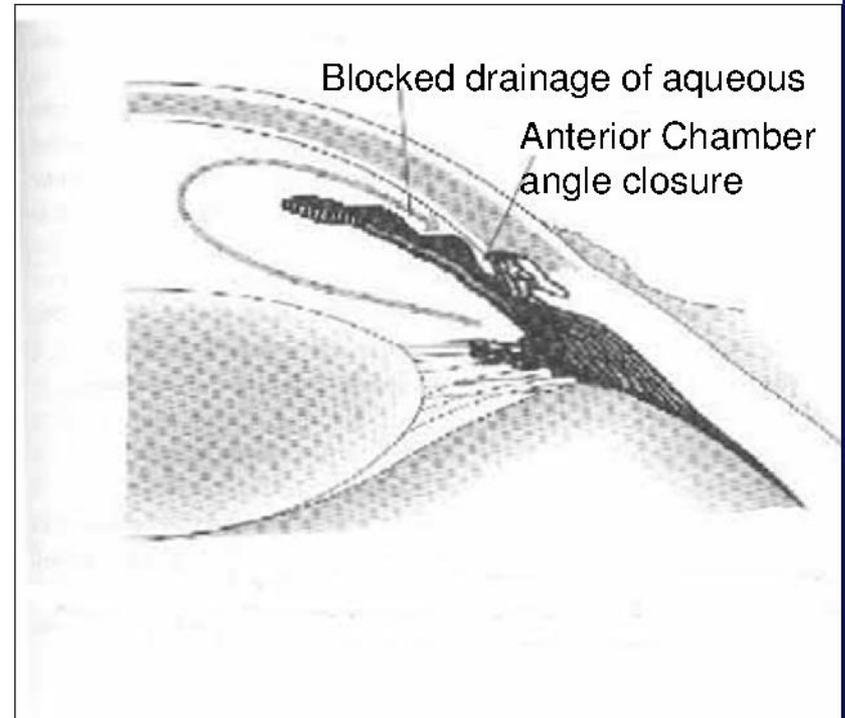
Open-Angle Glaucoma



Cassel, Billig, Randall

Fig 8-4

Closed-Angle Glaucoma



GLAUCOMA - PILOCARPINA

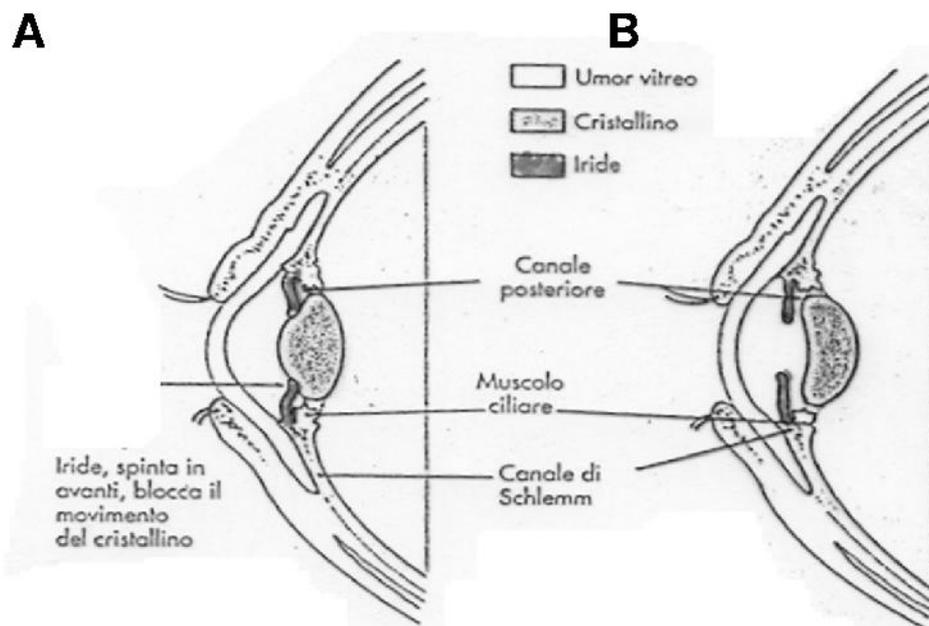


FIGURA 9.7 Trattamento del glaucoma con agonisti colinergici o inibitori della colinesterasi. A, Prima dell'applicazione del farmaco. B, Dopo l'applicazione del farmaco.

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'anidraasi 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)

Classe farmacologica	farmaci	Tollerabilità locale	Tollerabilità sistemica
Betabloccanti	Timololo, levobunololo, betaxololo, metipranololo, carteololo, befunololo	ottima	broncocostrizione, bradicardia e riduzione della pressione arteriosa
Analoghi delle prostaglandine	latanoprost, bimatoprost, travoprost	inducono melanogenesi con iperpigmentazione iridea, ipertricosi delle ciglia, iperemia conguntivale e, seppure raramente, uveite e edema maculare cistoide	ottima
alfa2 adrenergici	brimonidina, clonidina, apradoniodina	mediocre tollerabilità locale dovuta a fenomeni allergici e a vasocostrizione,	ipotensione arteriosa e astenia
inibitori dell'anidraasi carbonica	dorzolamide, brinzolamide	Discreta, solo lievi fenomeni irritativi o allergici	buona

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.

Effetti Indesiderati

In seguito a somministrazione sistemica determinano:

sudorazione

salivazione

bradicardia

riduzione della pressione sanguigna

contrazione dei bronchi (broncospasmo)

vomito

diarrea

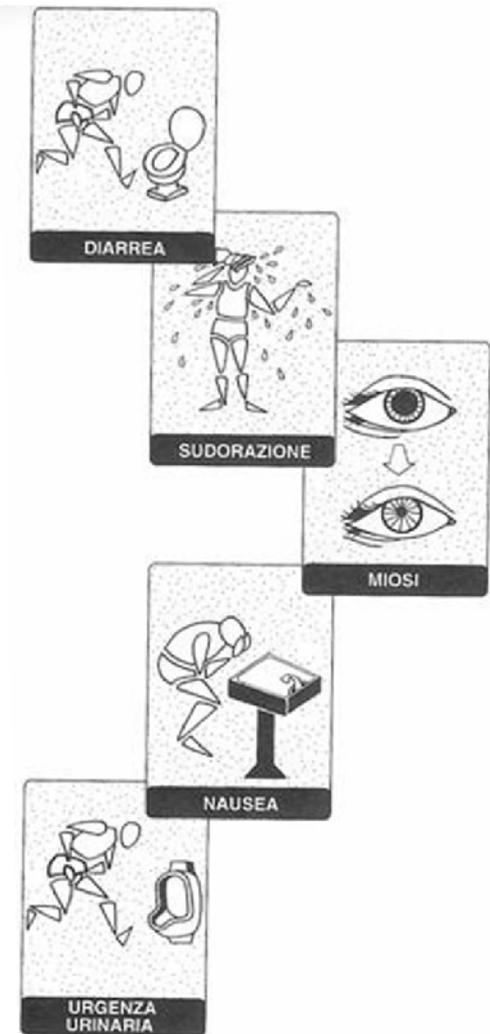
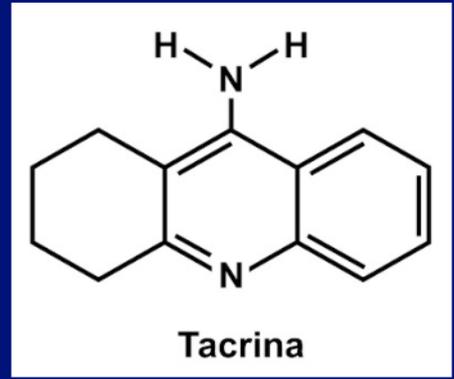
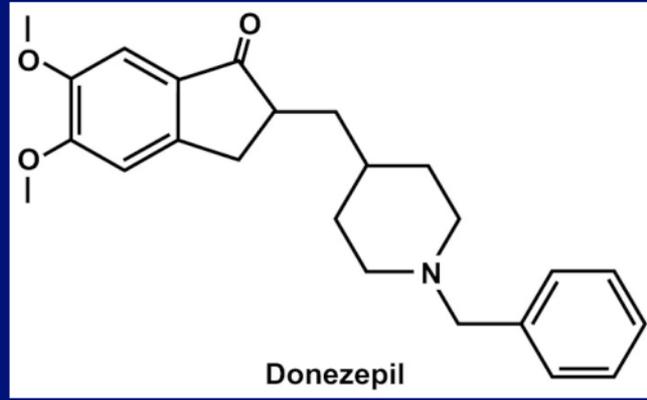
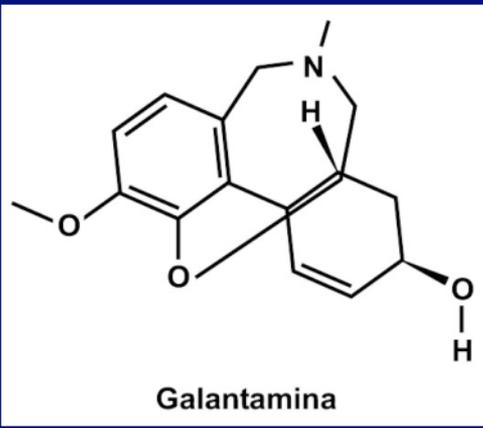
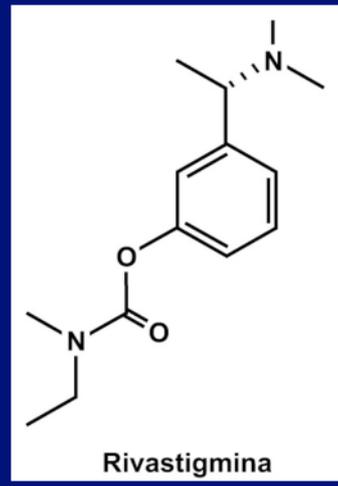
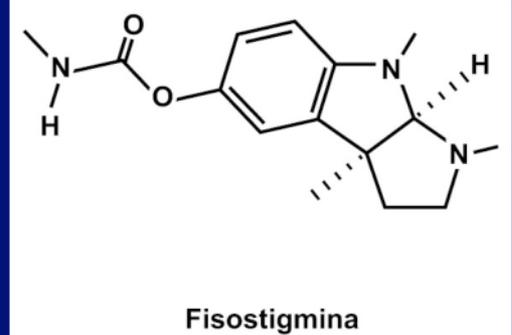
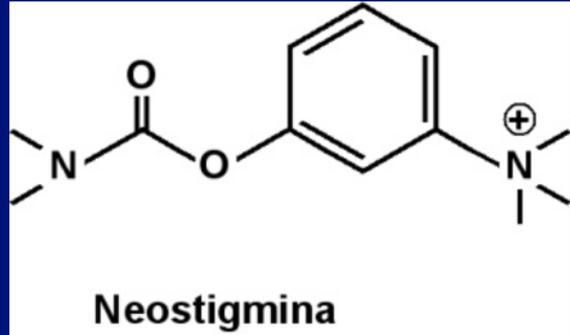


Figura 4.6

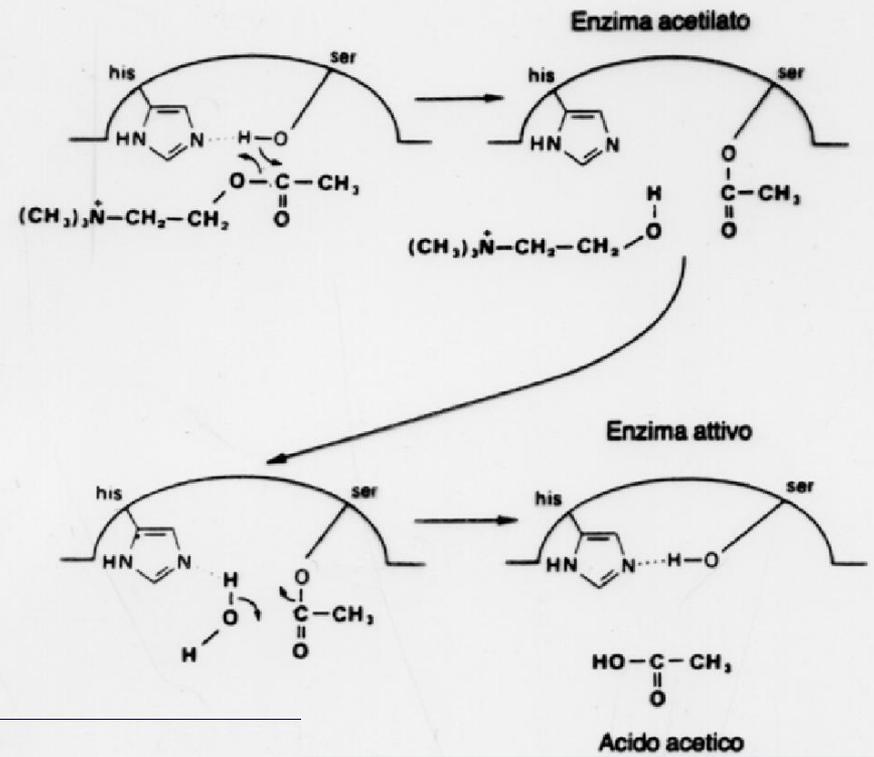
Alcuni effetti avversi che si osservano con i farmaci colinergici.

FARMACI DEL PARASIMPATICO

COLINOMIMETICI AD AZIONE INDIRECTA

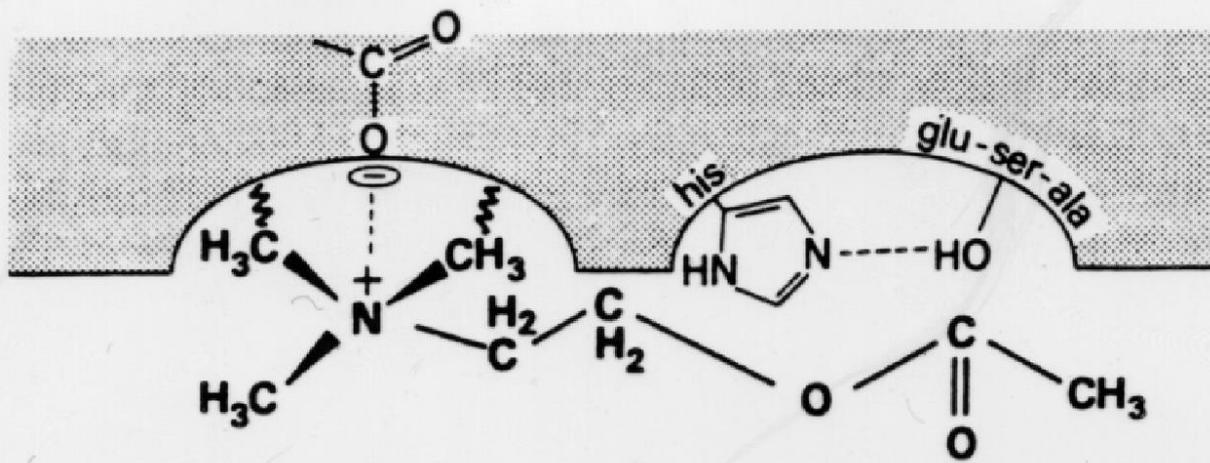


ACETILCOLINESTERASI



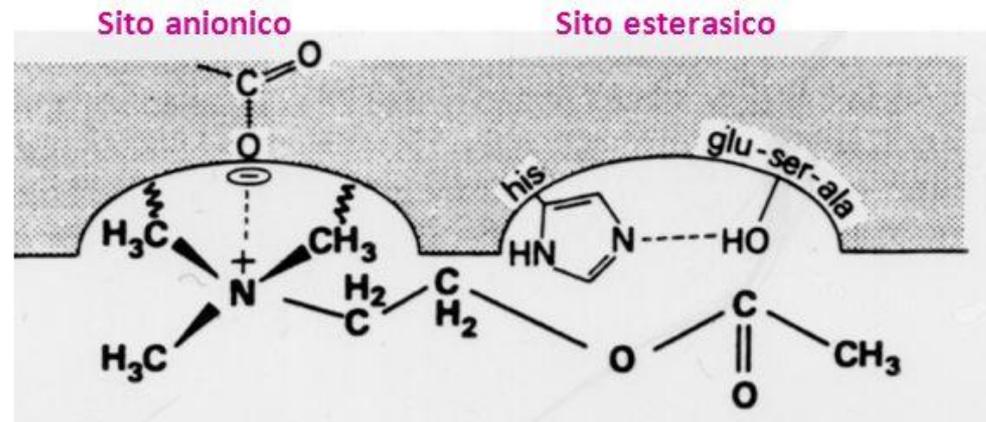
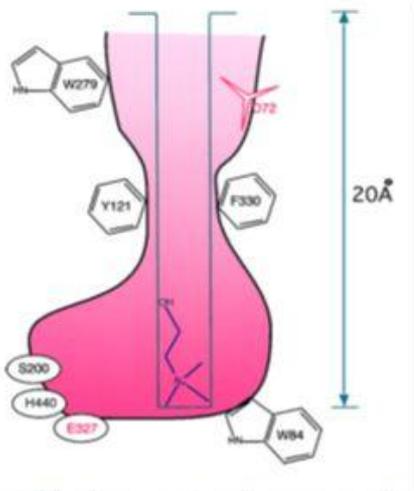
Sito anionico

Sito esterasico



ACETILCOLINESTERASI

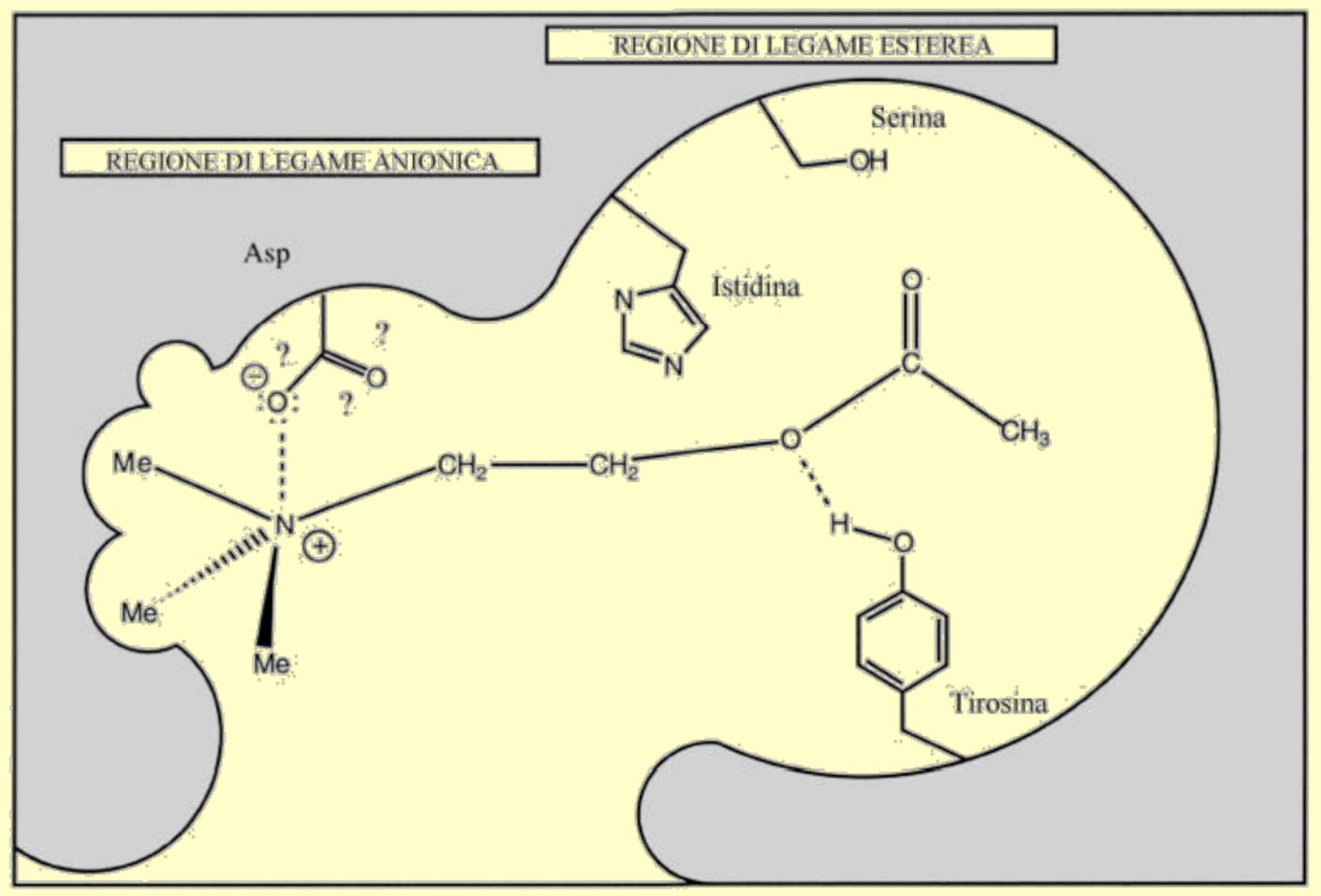
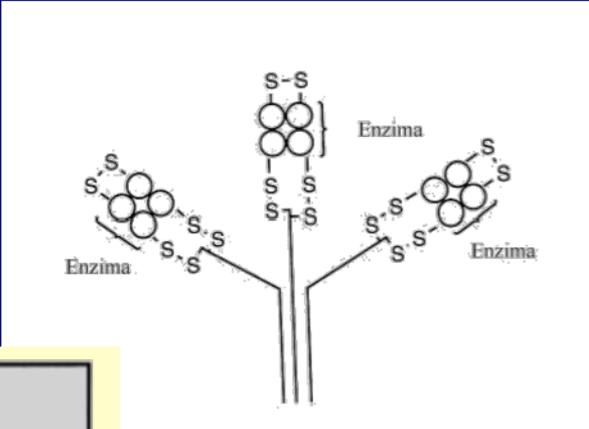
La porzione catalitica dell'enzima è una triade contenuta in una tasca (chiamata anche *gola*) costituita dai residui Ser²⁰³, His⁴⁴⁷ e Glu³³⁴.



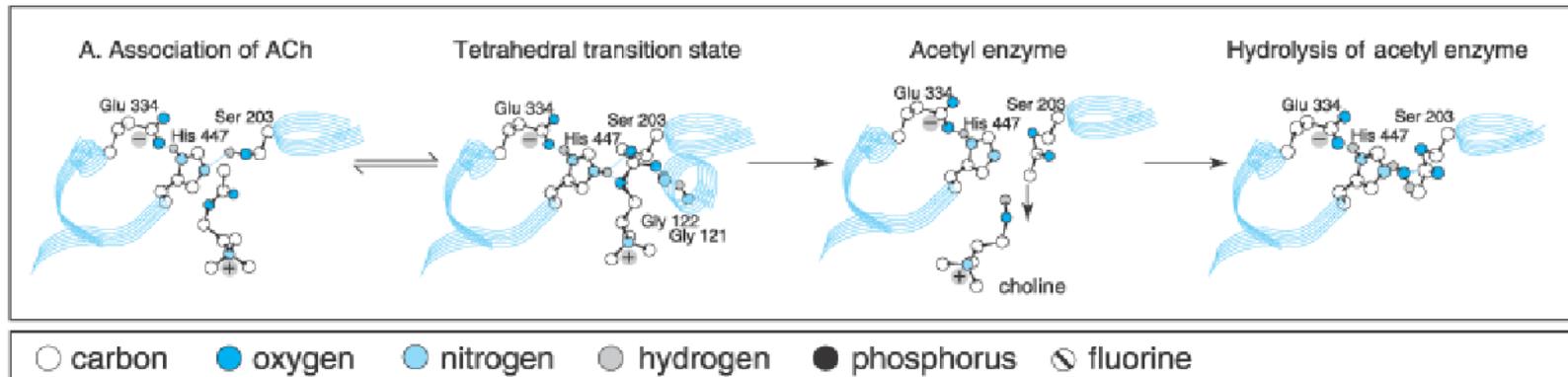
- Il sito anionico contiene il residuo glutammico che attrae la carica positiva della acetilcolina.
- Nel sito esterasico l'attacco del gruppo ossidrilico della serina al gruppo acetilico forma un intermedio tetraedrico stabilizzato dai legami idrogeno tra l'ossigeno carbonilico e gli NH ammidici della istidina.
- Quando l'intermedio si dissocia l'enzima rimane acetilato e la colina rilasciata.
- La rapida deacilazione idrolitica rigenera infine l'enzima attivo.

Colinomimetici indiretti: inibitori dell'AChasi

- 1. Reversibili
- 2. Irreversibili

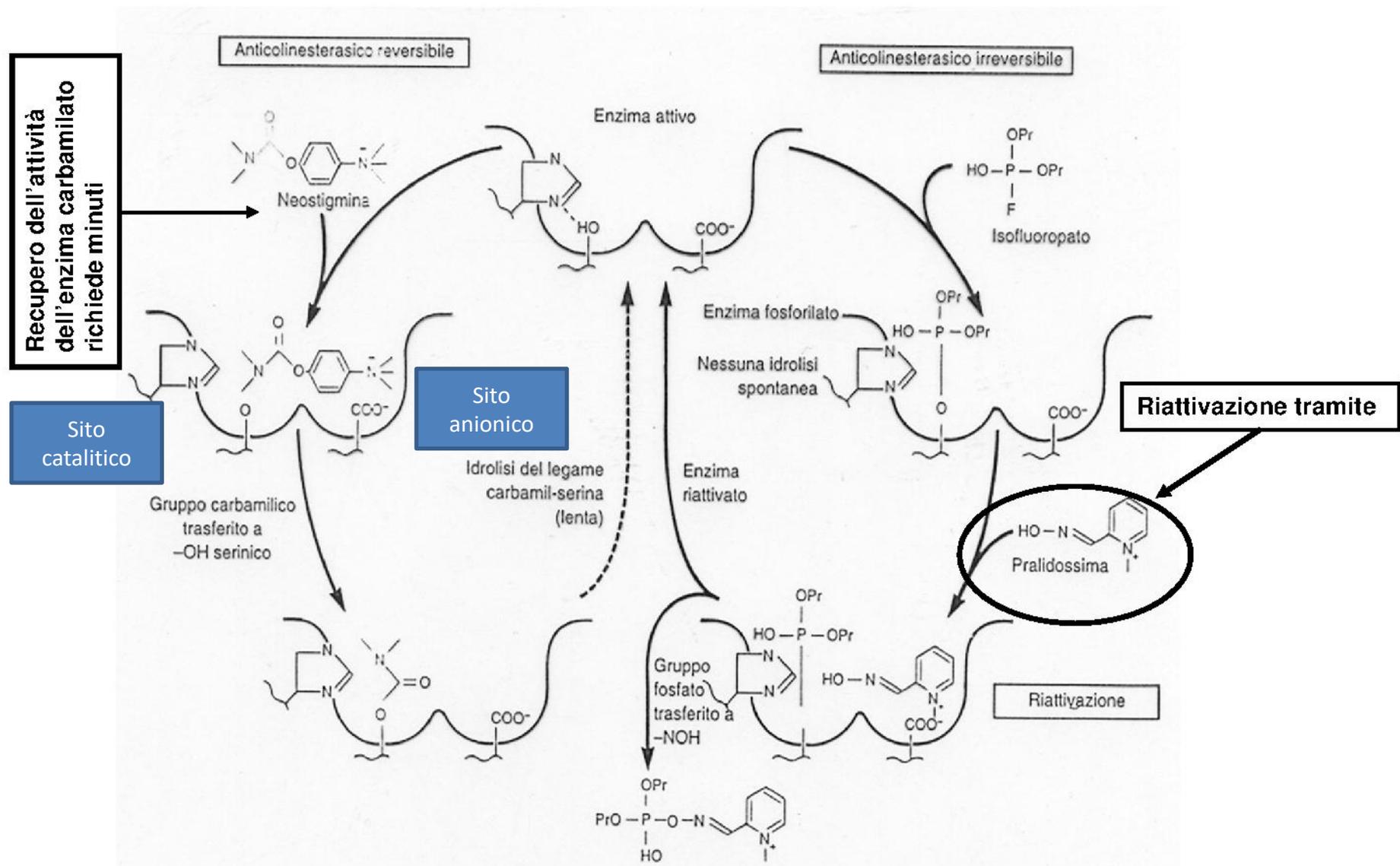


Fasi coinvolte nell'idrolisi dell'acetilcolina da parte dell'acetilcolinesterasi



- Esiste un sito anionico per la colina ed un sito esterasico per il gruppo acetile
- Il gruppo acetile dovrebbe restare legato all'AchE, mentre la colina si libera
- Successivamente si stacca anche il gruppo acetile per idrolisi spontanea
- I gas nervini fosforilano e bloccano in maniera irreversibile il sito esterasico dell'acetilcolinesterasi con il conseguente aumento dei livelli di acetilcolina e l'attivazione intensa delle sinapsi colinergiche a livello del SNA, SNC e del sistema motorio.

Azione anticolinesterasici



Anticolinesterasici

- Meccanismo d'azione
 - Prevengono il metabolismo dell'ACh nella sinapsi, permettendo l'inattivazione del neurotrasmettitore
 - Si crea un aumento della concentrazione di ACh nella sinapsi dovuta all'inibizione della AChE

Anticolinesterasici

- Molto solubili nei lipidi
- Si legano in modo covalente inibendo le colinesterasi
- Attività muscarinica e nicotinic
- Penetrano nel CNS
- Vengono bene assorbiti
- Vengono idrolizzati nell'organismo lentamente ad opera di fosforilfosfatasi

Inibitori delle colinesterasi

Reversibili

- Edrofonio
- Derivati carbammici
 - Fisostigmina (breve emivita)
 - Neostigmina (miastenia)
 - Prostigmina
 - **Rivastigmina**
 - Tacrina (epatotossicità)
 - **Donepezil**
 - **Galantamina**
 - **Huperzina**

Irreversibili

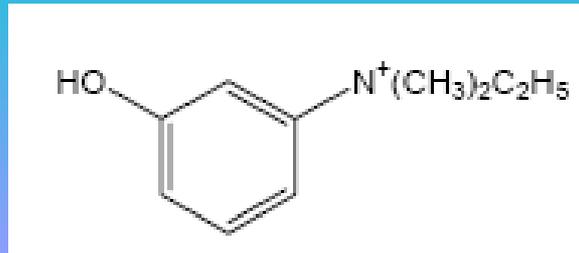
- Esteri organici del fosforo
 - DFP (diisopropil fluorofosfato)
 - Tabun
 - Sarin
 - Parathion
 - Ecotiopato
 - Metrifonato

Anticolinesterasici

- Inibitori "reversibili"

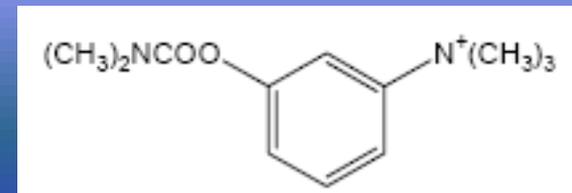
- Edrofonio

- Puro agente reversibile
 - Breve durata d'azione



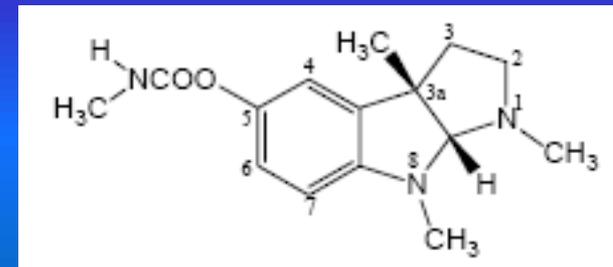
- Neostigmina

- Tipico agente "reversibile"
 - Si lega in modo irreversibile; viene lentamente idrolizzata



- Fisostigmina

- Lipofila
 - Usata per gli effetti "centrali"



Proprietà farmacologiche degli inibitori delle acetilcolinesterasi

- Gli anticolinesterasici possono produrre i seguenti effetti:
 - stimolazione delle risposte mediate dai recettori muscarinici
 - stimolazione, seguita da depressione e paralisi, di tutti i gangli del sistema nervoso autonomo
 - stimolazione, seguita da paralisi dei muscoli scheletrici (azioni nicotiniche)
 - Stimolazione con occasionale depressione, dei recettori colinergici nel sistema nervoso centrale.
- **Occhio:**
 - costrizione del muscolo sfintere della pupilla (miosi)
 - costrizione del muscolo ciliare (blocco del riflesso dell'accomodazione: la visione da vicino è a fuoco)
 - facilitazione dell'uscita dell'umore acqueo
- **Tratto gastro intestinale:**
 - aumento della contrazione gastrica e della secrezione acida gastrica
 - aumento della motilità intestinale
- **Giunzione neuromuscolare:**
 - stimolazione seguita da paralisi

Proprietà Farmacologiche (periferiche)

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

occhio }
intestino } *Vedi agenti diretti*

**giunzione neuromuscolare
del muscolo scheletrico**

le altre azioni rivestono interesse tossicologico.

INDICAZIONI TERAPEUTICHE

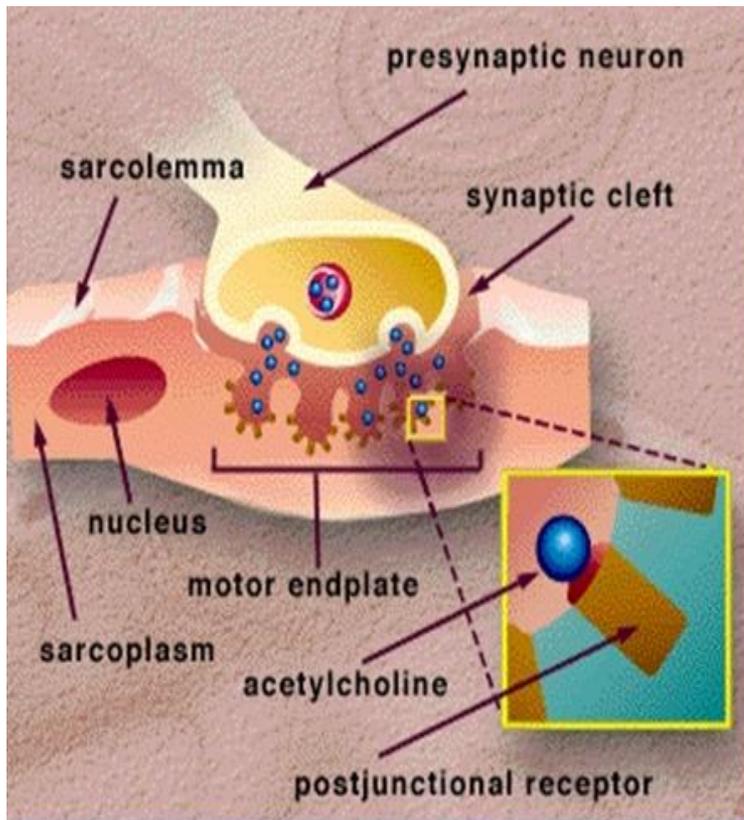
- 1) Simili a quelli degli agenti diretti (periferici)
- 2) Miastenia gravis
- 3) Morbo di Alzheimer (centrali)

USI DEGLI ANTICOLINESTERICI

- Ileo paralitico
- Atonia vescicale
- Intossicazione da agenti colinergici
- Glaucoma
- Miastenia gravis
- M. Alzheimer (donepezil, galantamina, rivastigmina, hyperzina)

Giunzione neuromuscolare del muscolo scheletrico

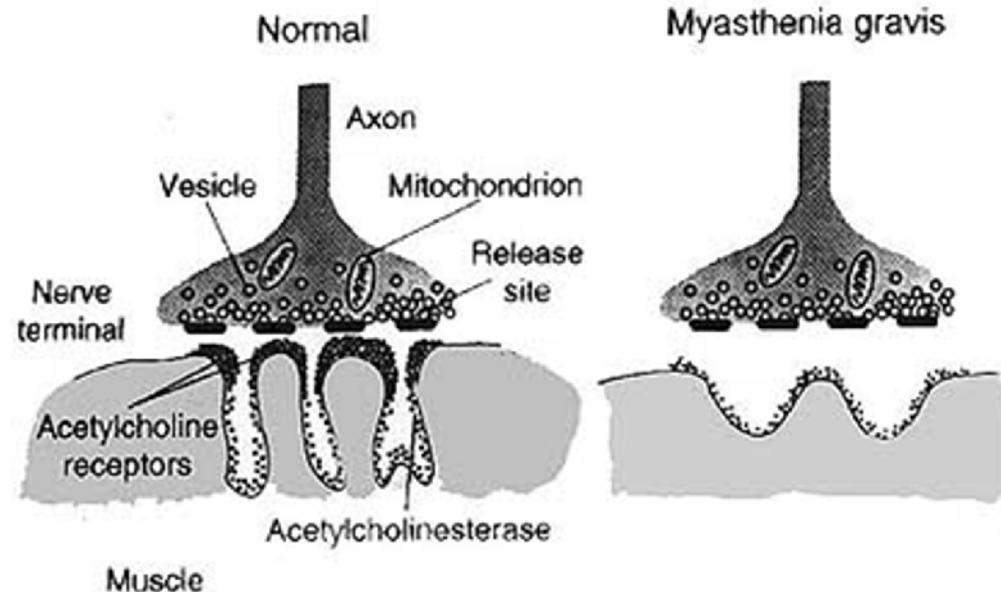
Molti degli effetti di potenti farmaci anti-ChE sul muscolo scheletrico possono essere spiegati sulla base dell'inibizione dell'AChE a livello della giunzione neuromuscolare.



A livello della PLACCA MUSCOLARE è il legame dell'ACh con il recettore nicotinic post-sinaptico determina l'insorgenza di depolarizzazione della placca motrice con conseguente e progressiva depolarizzazione della fibra muscolare striata anche per attivazione dei canali Na^+ a voltaggio dipendente localizzati al di fuori della placca motrice; questo determina mobilizzazione del Ca^{++} dai tubuli T e dal reticolo sarcoplasmatico e conseguente contrazione per legame del Ca^{++} con le proteine contrattili muscolari (actina, miosina....) **➔ Effetti nicotinici**

MIASTENIA GRAVE

Patologia neuromuscolare caratterizzata da debolezza muscolare fluttuante e affaticabilità un processo autoimmunitario 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



MIASTENIA GRAVE

Esordio oculare nel 50%: ptosi + diplopia

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

Debolezza del collo; Caratteristico affaticamento



Giunzione

neuromuscolare:

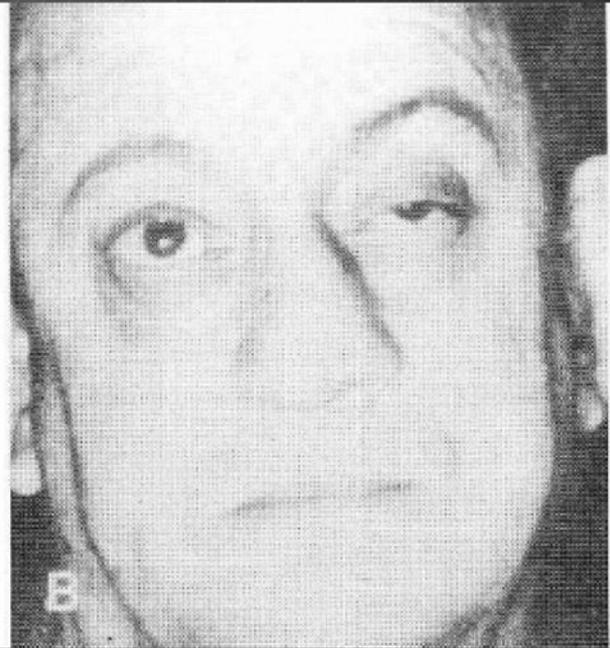
sano

malato

Terapia:

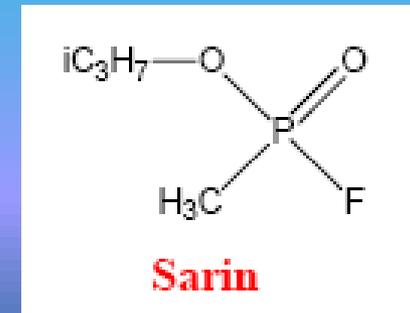
- 1) Inibitori AchE
- 2) Immunosoppressione
- 3) Timectomia (timoma)

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



Anticolinesterasici

- Inibitori "irreversibili" (organofosfati)
 - Gas nervini: sarin, tabun
 - Insetticidi: malathion, parathion
 - Agenti terapeutici: echothiophate, isofluorophate
- Agenti per la cura del morbo di Alzheimer
 - Donepezil, etc..



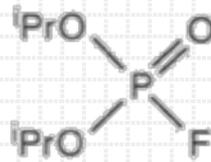
Organofosfati

- Trattamento del glaucoma
- Insetticidi (malathion; Diazanon)
 - negli insetti vengono convertiti a composti estremamente tossici;
 - nei mammiferi vengono convertiti per ossidazione a composti meno tossici;
- Gas nervini (soman, tabun, sarin)
 - sviluppati per la loro volatilità e il rapido assorbimento

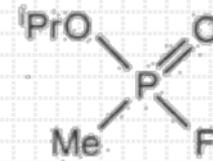
Colinomimetici indiretti: inibitori dell' AChasi

Irreversibili

Esteri fosforici

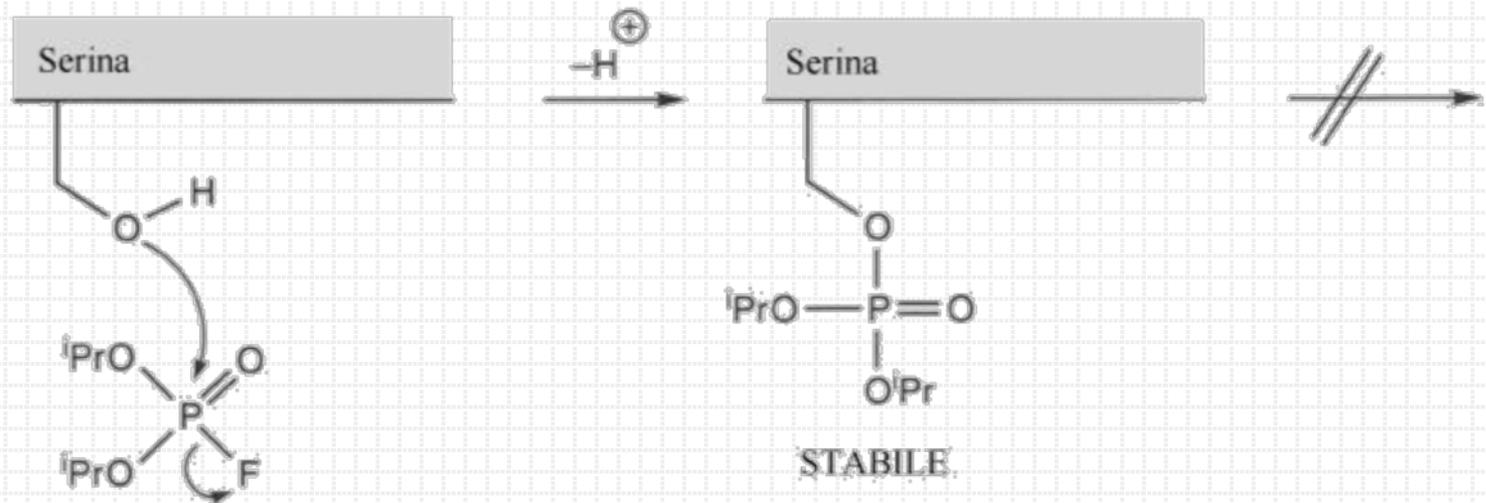


DYFLOS (Diisopropil fluorofosfato)



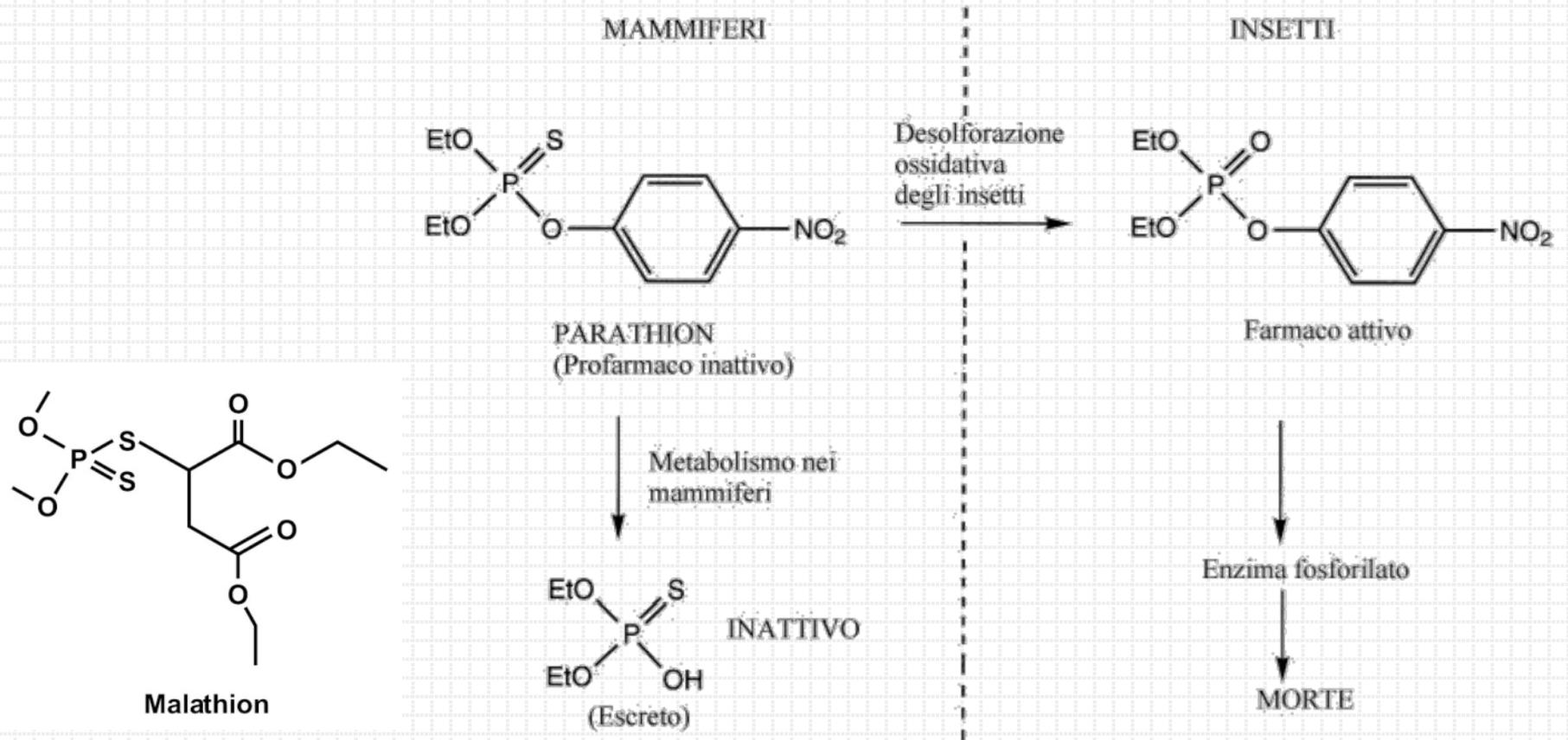
SARIN

Figura 15.61 Gas nervini
agenti nervini

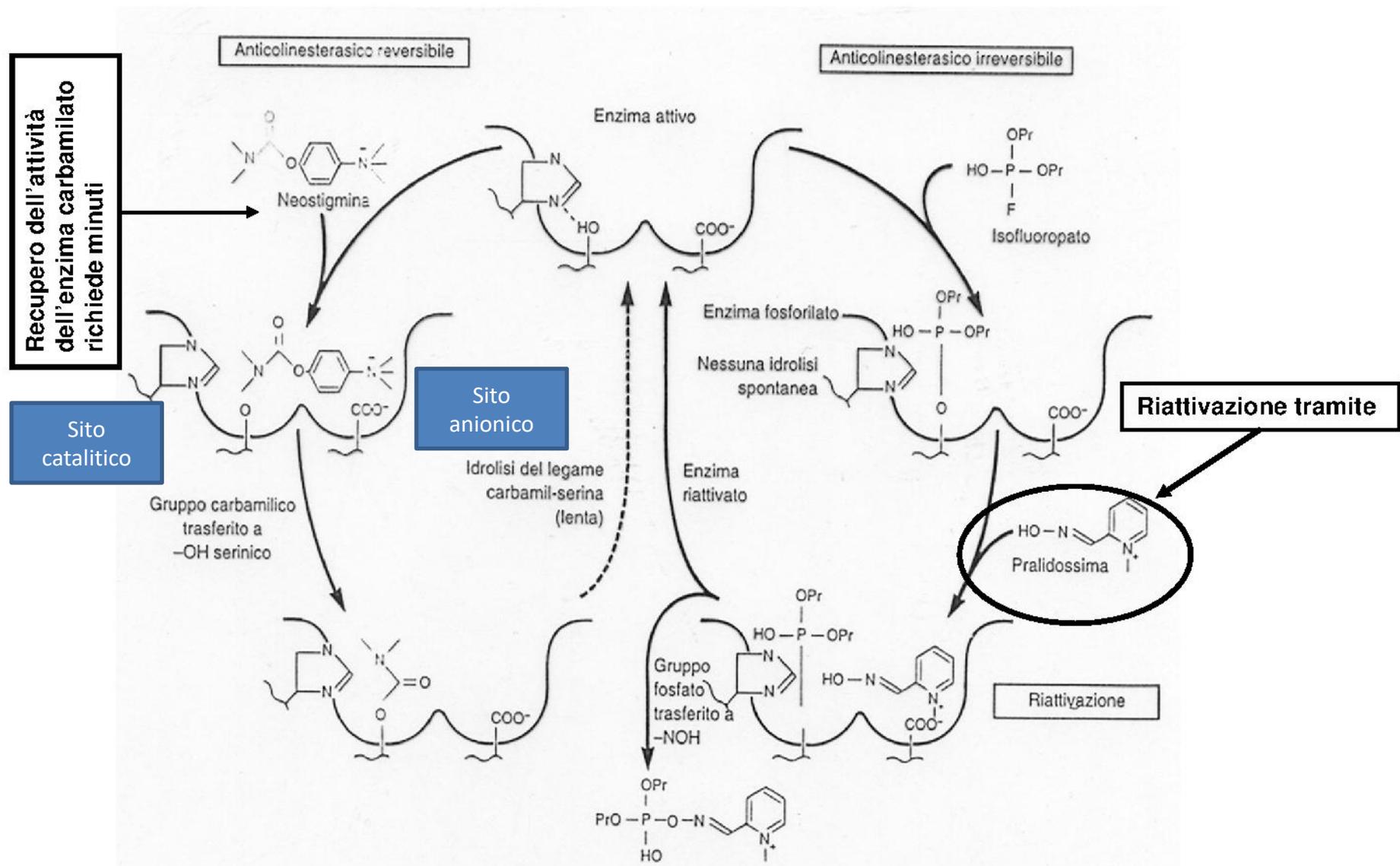


Esteri fosforici – impieghi terapeutici

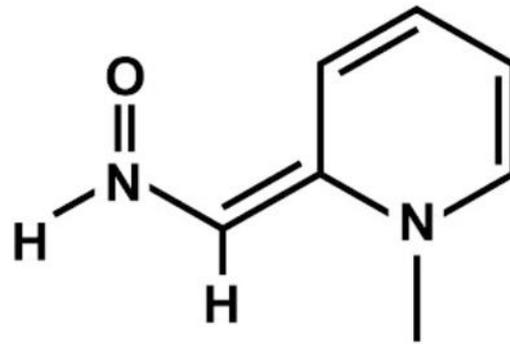
1. Glaucoma
2. Aggressivi chimici
3. Insetticidi



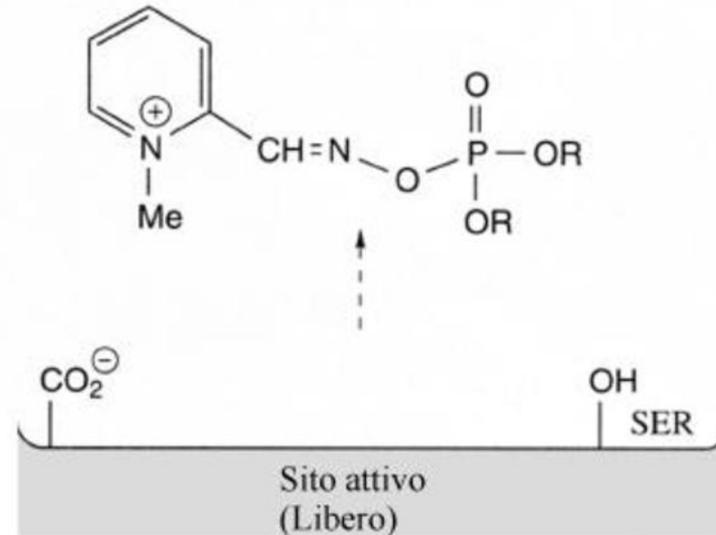
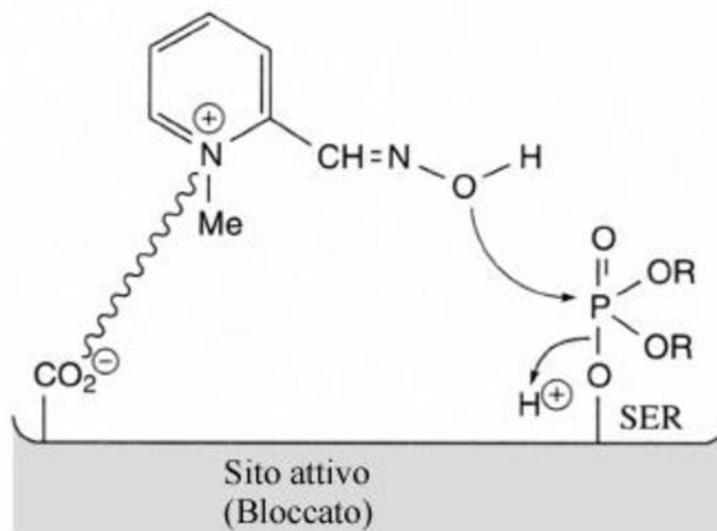
Azione anticolinesterasici



Esteri fosforici – antidoto



Pralidossima



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.

Gas nervini: tossicologia

- **Intossicazione acuta:**
 - effetti muscarinici e nicotinici
- **Manifestazioni oculari:**
 - Miosi, dolore oculare, congestione della congiuntiva, diminuita visione, spasmi ciliari
- **Manifestazioni respiratorie:**
 - Rinorrea, iperemia delle vie aeree superiori, broncocostrizione, aumento delle secrezioni bronchiali
- **Sintomi gastrointestinali:**
 - Anoressia, nausea e vomito, crampi addominali, diarrea
- **Sintomi che si manifestano dopo assorbimento cutaneo:**
 - Sudorazione, fascicolazioni muscolari
- **Effetti a livello del sistema nervoso centrale:**
 - Confusione, atassia, linguaggio non distinguibile, perdita dei riflessi, convulsioni generalizzate, coma, paralisi respiratoria centrale, ipotensione (centri vasomotori bulbari)
- **Sintomi ritardati:**
 - neurotossicità

Tabella 7-1. Colinomimetici: spettro d'azione e farmacocinetica.

Farmaco	Spettro d'azione ^a	Caratteristiche farmacocinetiche
Ad azione diretta		
Acetilcolina	B	Rapidamente idrolizzata dalle colinesterasi (AChE); durata d'azione: 5-30 secondi; scarsa liposolubilità
Betanecolo	M	Resistente alle AChE, attivo per via orale, scarsa liposolubilità; durata d'azione dai 30 minuti alle 2 ore
Carbacolo	B	Come il betanecolo
Pilocarpina	M	Non è un estere, buona liposolubilità; durata d'azione dai 30 minuti alle 2 ore
Nicotina	N	Come la pilocarpina; durata d'azione 1-6 ore; elevata liposolubilità
Vareniclina	N	Agonista parziale del recettore N, alta liposolubilità; durata 12-24 ore
Ad azione indiretta		
Edrofonio	B	Alcool, ammina quaternaria, scarsa liposolubilità, non è attivo per via orale; durata d'azione dai 5 ai 15 minuti
Neostigmina	B	Carbammato, ammina quaternaria, scarsa liposolubilità; attiva per via orale; durata d'azione dai 30 minuti alle 2 ore, o più
Fisostigmina	B	Carbammato, ammina terziaria, liposolubile, attiva per via orale; durata d'azione dai 30 minuti alle 2 ore
Piridostigmina	B	Carbammato come la neostigmina, ma di maggiore durata d'azione (4-8 ore)
Ecotiopato	B	Organofosforico, liposolubilità moderata; durata d'azione 2-7 giorni
Parathion	B	Organofosforico, elevata liposolubilità; durata d'azione 7-30 giorni

^aM, muscarinico; N, nicotinico; B, entrambe.

MORBO DI ALZHEIMER: antiacetilcolinesterasi

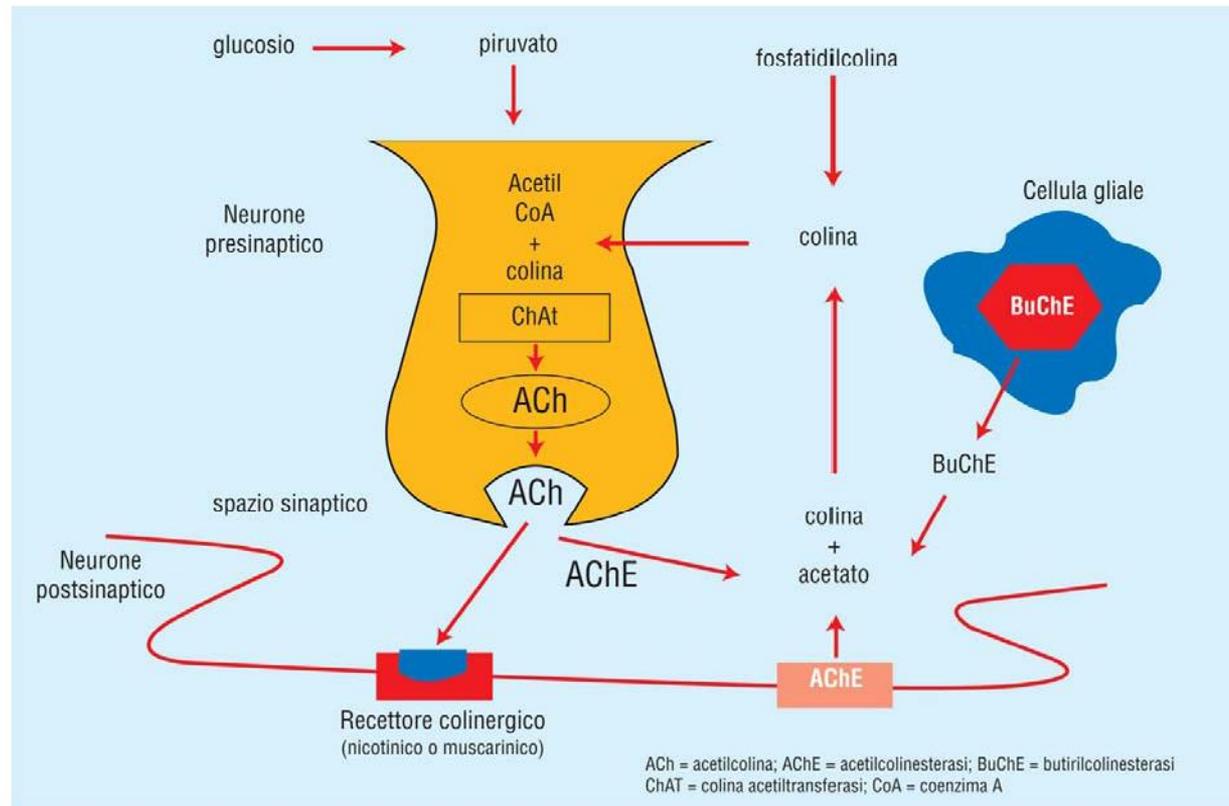
Neuroni colinergici distrutti

Bassi livelli di acetilcolina

Bassa attività della CAT

Bassa attività della AChE

Ridotto numero di recettori nicotinici



Antiacetilcolinesterasi (anti-AChE)

LE MALATTIE DEMENTIGENE

DEMENZA DI ALZHEIMER (DAT)

. Forma più nota e diffusa di demenza degenerativa. Tutti i comparti mnesici sono coinvolti. La memoria a lungo termine procedurale è relativamente risparmiata nelle fasi iniziali della malattia

DEMENZA DI TIPO FRONTALE (DFT)

. Precoce coinvolgimento della personalità e del carattere. Mantenimento di processi mnesici per tempi variabili

DEMENZA VASCOLARE

. Quadro neuropsicologico variabile e non univoco, assenza di specificità nei deficit cognitivi o nel disturbo mnesico

PSEUDODEMENZA DEPRESSIVA

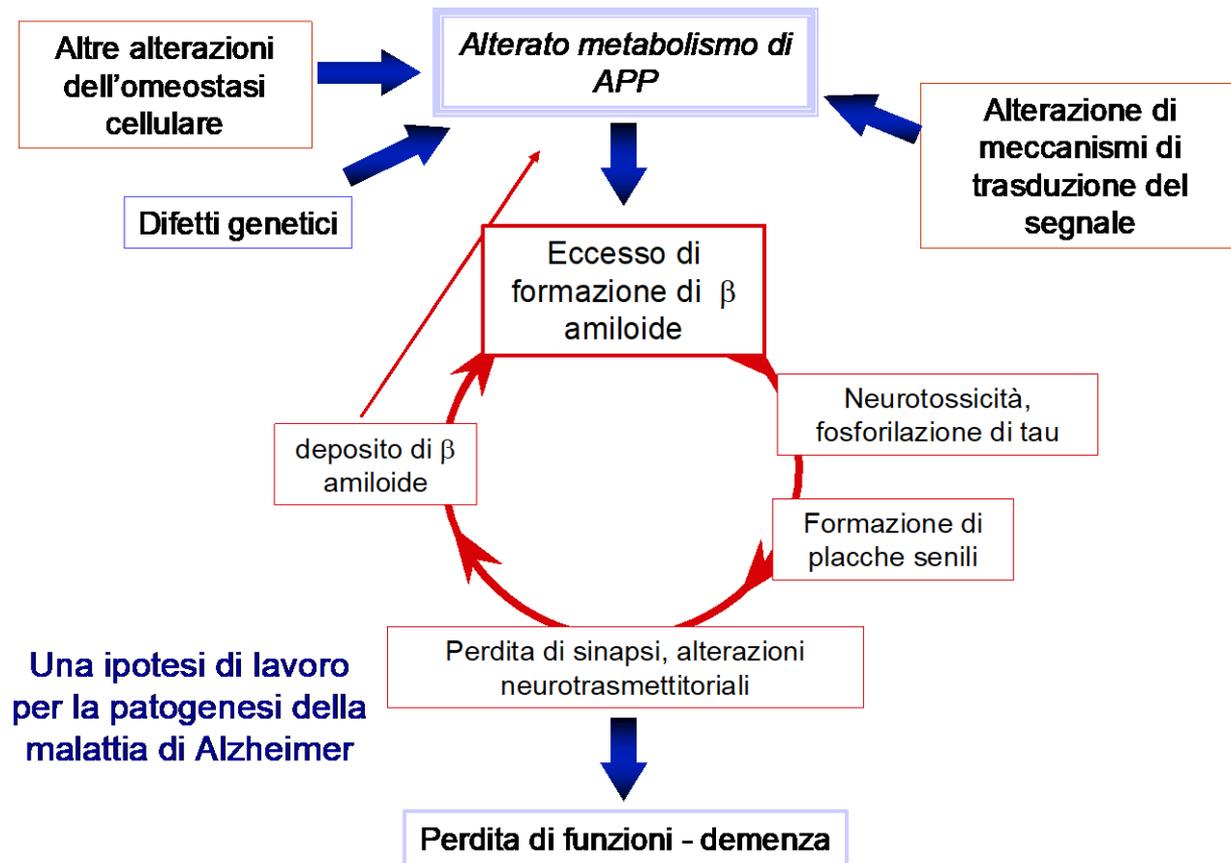
. Diagnosi differenziale tra sindrome depressiva e demenza nell'anziano

DISTURBO DI MEMORIA ASSOCIATO ALL'ETA'

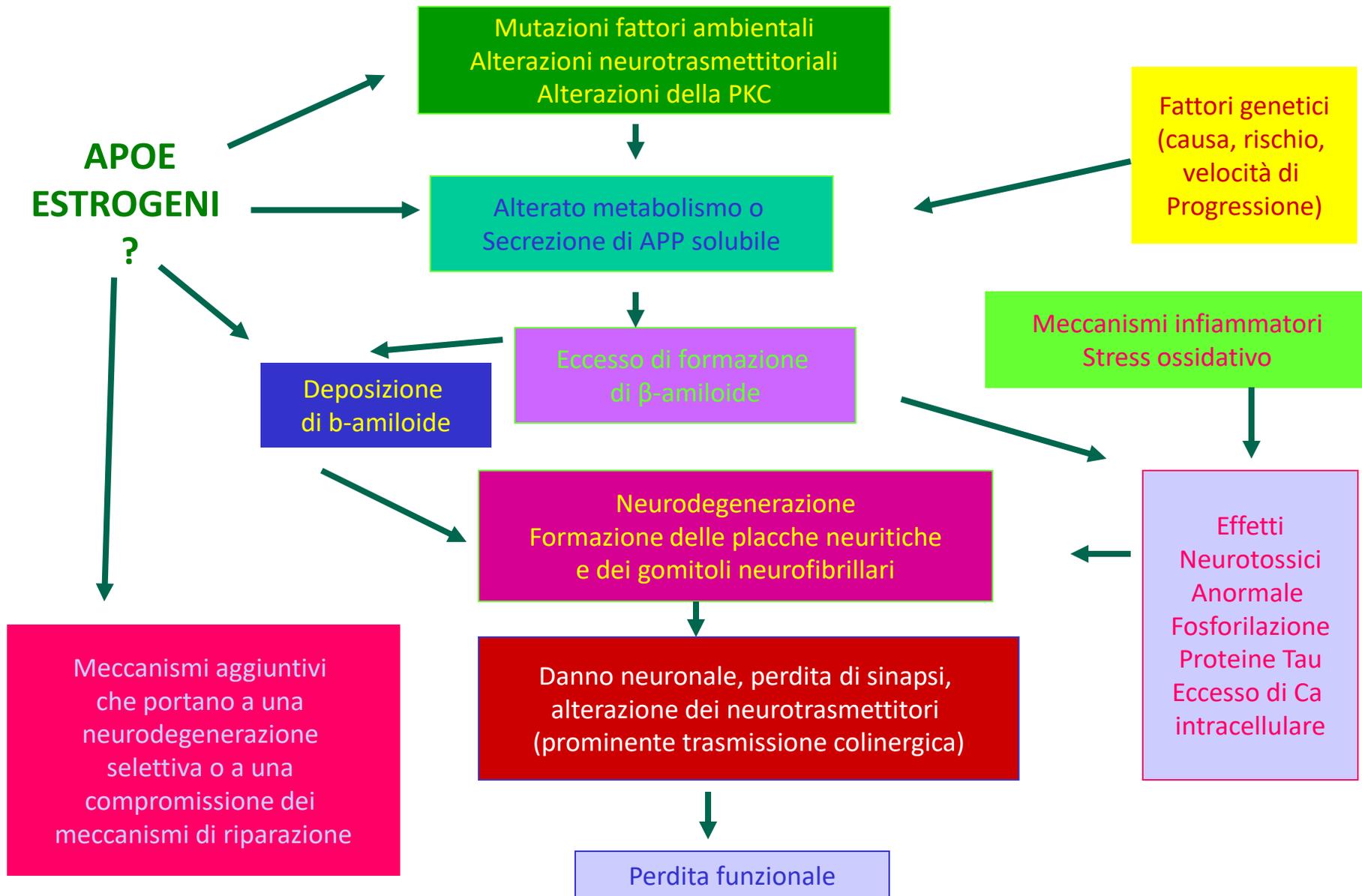
. Impossibile al momento attuale distinguere il disturbo di memoria dell'anziano che evolverà in demenza da quello che non evolverà in demenza

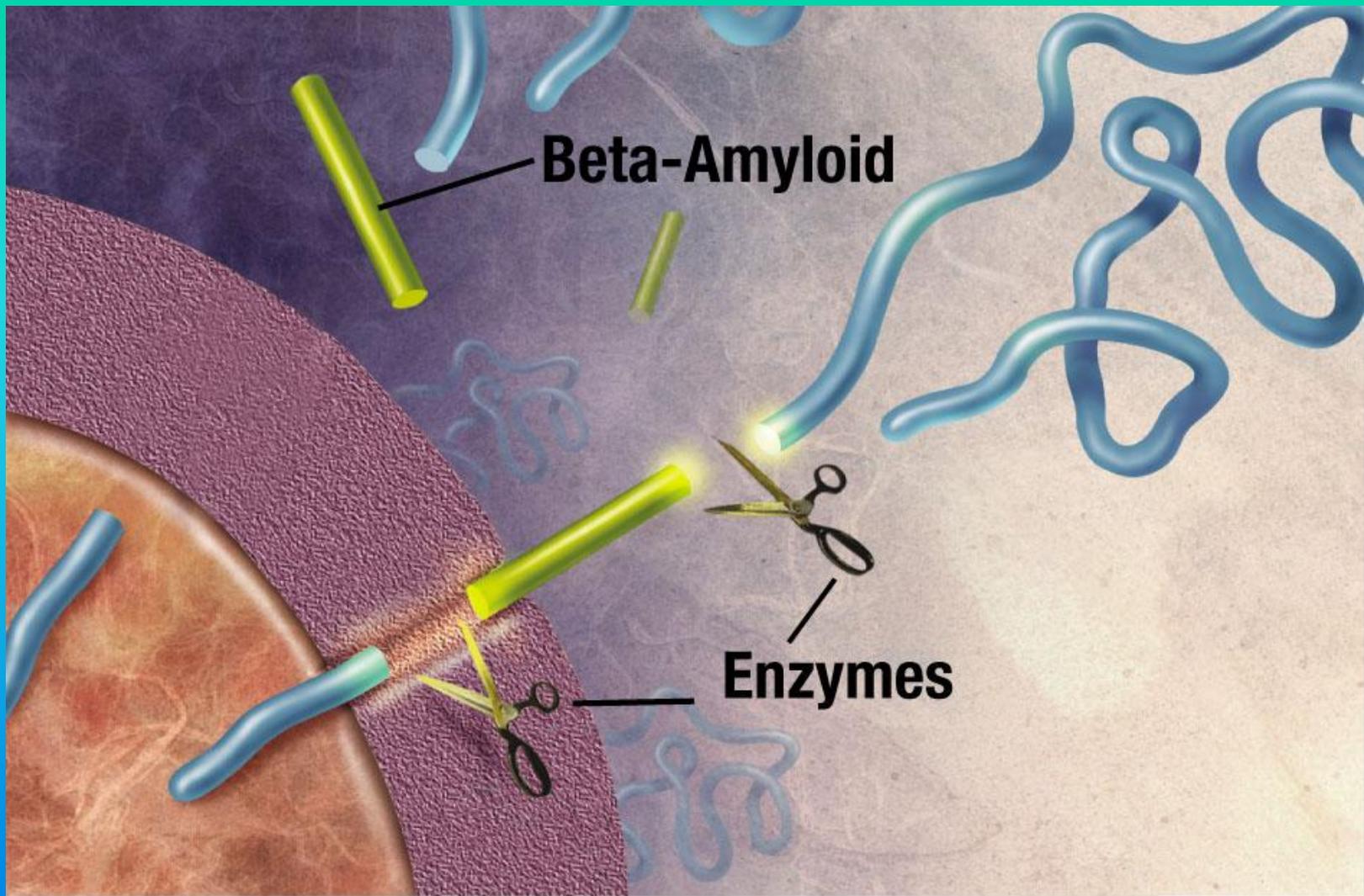
ALZHEIMER - PATOGENESI

AD è un disordine neurodegenerativo progressivo che rappresenta la principale causa di demenza nell'anziano. La malattia si caratterizza per il declino lento ed inesorabile della memoria e della funzione cognitiva.



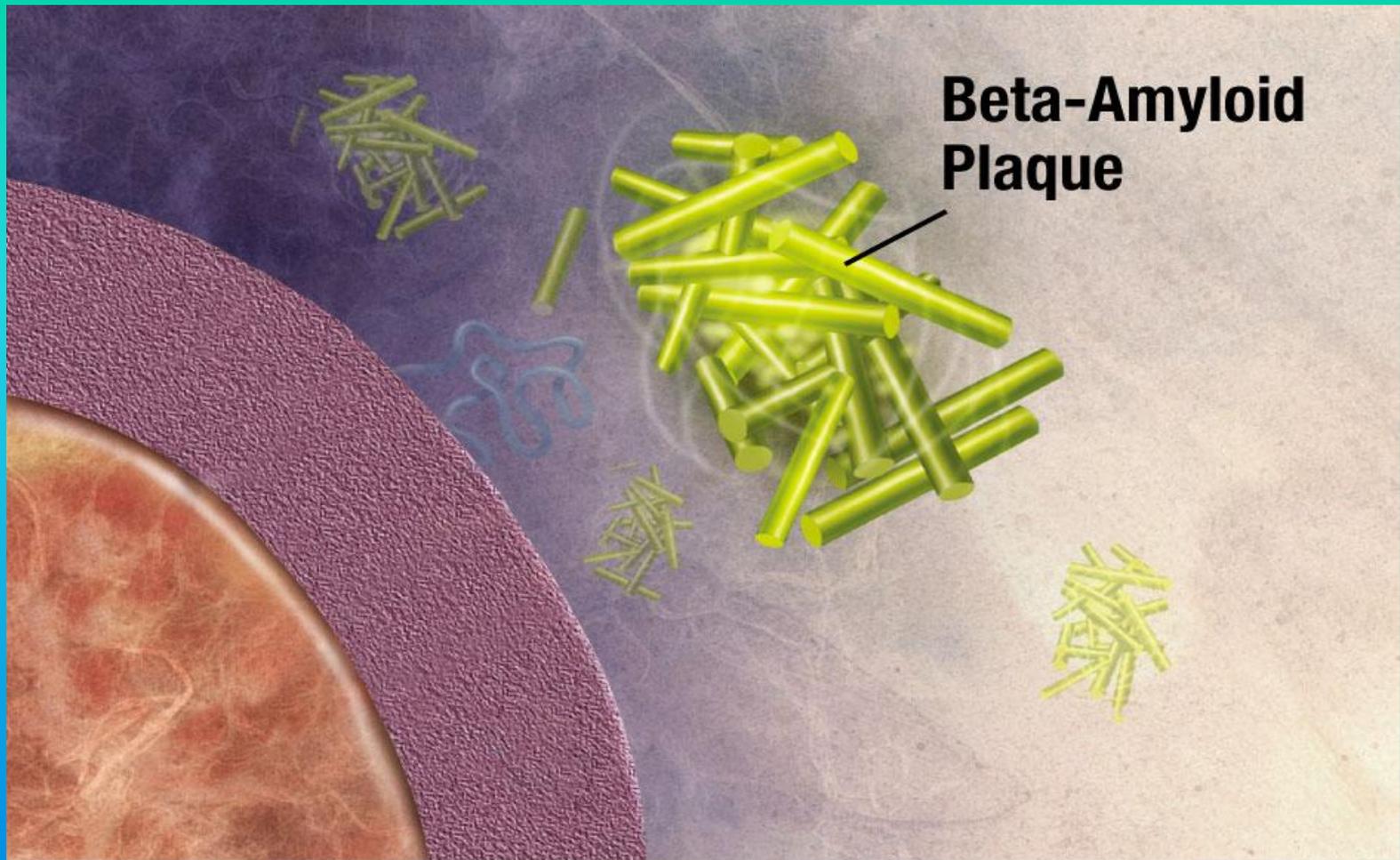
IPOTESI PATOGENETICA DELLA MALATTIA DI ALZHEIMER





Degli enzimi noti come secretasi scindono l'APP in frammenti e se agiscono le secretasi β e γ , si forma la β -Amiloide che è estremamente importante nella patogenesi della Malattia di Alzheimer.

Normalmente è l'alfa che taglia prima e poi interviene la gamma, perchè la beta e l'alfa secretasi competono tra i loro e se taglia una, non taglia l'altra.



Se ha tagliato beta e gamma secretasi si forma il β -Amiloide.

Tali frammenti si aggregano all'esterno della cellula nervosa, formando le Placche Amiloidi.

LPT(Long term potentiation) = EVENTO CELLULARE CONNESSO CON APPRENDIMENTO E MEMORIA

- **Noradrenalina**

**il sistema NAergico
controlla lo stato di vigilanza**

Locus ceruleus
(mesencefalo),
↓
amigdala,
ippocampo,
ipotalamo, talamo e
corteccia

- **Dopamina**

**il sistema DAergico controlla
la memoria di lavoro**

Mesolimbico corticale
↓
Ippocampo dorsale, corteccia
frontale

- **Acetilcolina**

**ACh sembra il principale trasmettitore
coinvolto nei circuiti della memoria**

Nucleo Basale di
Meynert
↓
Corteccia,
ippocampo

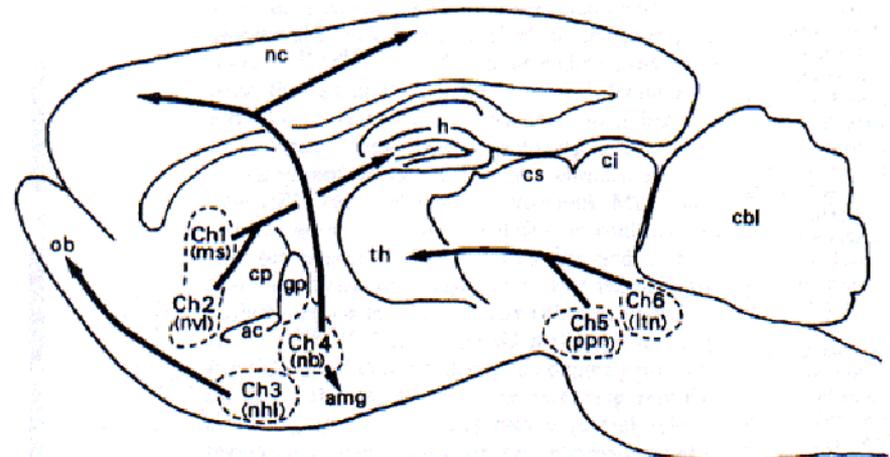
- **Serotonina**

- **GABA**

- **Trasmittitori a struttura peptidergica**

Trasmissione colinergica nel sistema nervoso centrale

- Modulazione dell'attività corticale
- Modulazione dei processi cognitivi
 - Degenerazione dei neuroni colinergici nel cervello anteriore
 - Demenze di Alzheimer
 - Demenze Parkinsoniana
 - Demenza pugilistica
 - Demenza alcolica
 - Invecchiamento (perdita della memoria recente ed episodica)
- Modulazione delle vie extrapiramidali
 - Neuroni colinergici intrinseci al nucleo caudato e putamen (iperattività = tremori nel morbo di Parkinson)
- Modulazione del ciclo sonno-veglia e sonno REM
 - Proiezioni tronco bulbomesencefalico al talamo
 - Proiezioni ai nuclei dopaminergici mesencefalici
- Regolazione cardiovascolare
 - Sistema colinergico del tronco bulbomesencefalico



Sei principali gruppi di neuroni colinergici

- Ch1
- Ch2
- Ch3
- Ch4
- Ch5
- Ch6

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

FARMACI PROPOSTI per il TRATTAMENTO dei DEFICIT MNESICI e delle DEMENZE

B. Intervento farmacologico sul sistema colinergico

1. STIMOLANTI DELLA FUNZIONE COLINERGICA

Precursori dell'Acetilcolina

(colina, lecitina / Acetil-carnitina / L-alfa-gliceril fosforilcolina / CDP-colina)

Modulatori della secrezione e dell'immagazzinamento dell'acetilcolina

(aminopiridine / fosfatisilserina / piracetam)

2. AGENTI COLINERGICI

Inibitori della colinesterasi (I e II generazione)

(TACRINA / DONEPEZIL / eptil-fisostigmina / huperzina A e B)

Agonisti colinergici

(muscarinici / nicotinici)

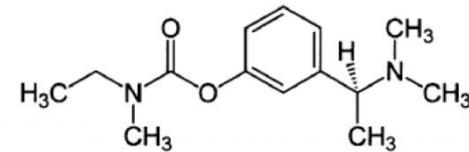
FARMACI ATTUALMENTE UTILIZZATI PER IL TRATTAMENTO DELLA MALATTIA DI ALZHEIMER

Anticolinesterasici (ChEI II generazione)

1. DONEPEZIL (FDA 1996) *Aricept*[®]

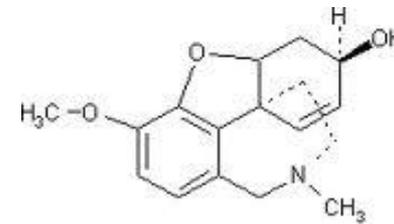


2. RIVASTIGMINA (FDA 2000) *Exelon*[®]



Rivastigmina

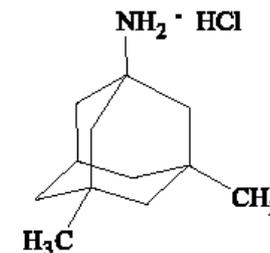
3. GALANTAMINA (FDA 2001) *Reminyl*[®]



Galantamina

Antagonisti non selettivi NMDAR

1. MEMANTINA (FDA 2003) *Namenda*[®]



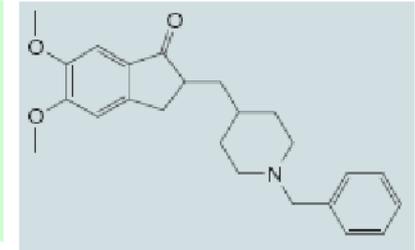
ANTIACETILCOLINESTERASI

tacrina

reversibile
primo farmaco utilizzato
poco selettiva
molti effetti collaterali

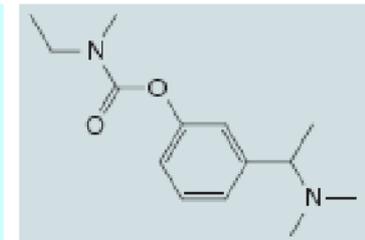
donepezil

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



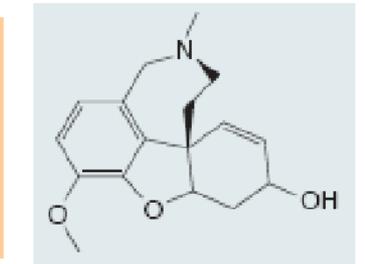
rivastigmina

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	Bradycardia	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

DONEPEZIL (Aricept®, Memac®)

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 neuronocolinergici 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.
Grovigli neurofibrillari: composti di filamenti elicoidali appaiati e di altre proteine.

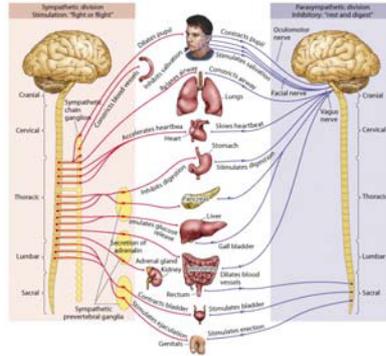
ANTIACETILCOLINESTERASI - farmacocinetica

	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
Bradycardia e ipotensione
Ipermotilità gastrointestinale
Riduzione della pressione intraoculare
Nausea, diarrea, vomito, ulcera gastrica



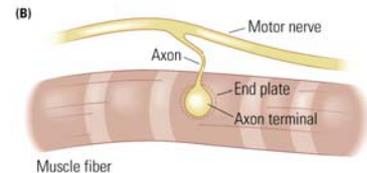
Effetti sul SNC

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



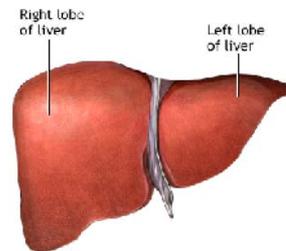
Effetti sulla giunzione neuromuscolare

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

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