

# Antagonisti Colinergici

Farmaci antimuscarinici

Atropina  
Scopolamina

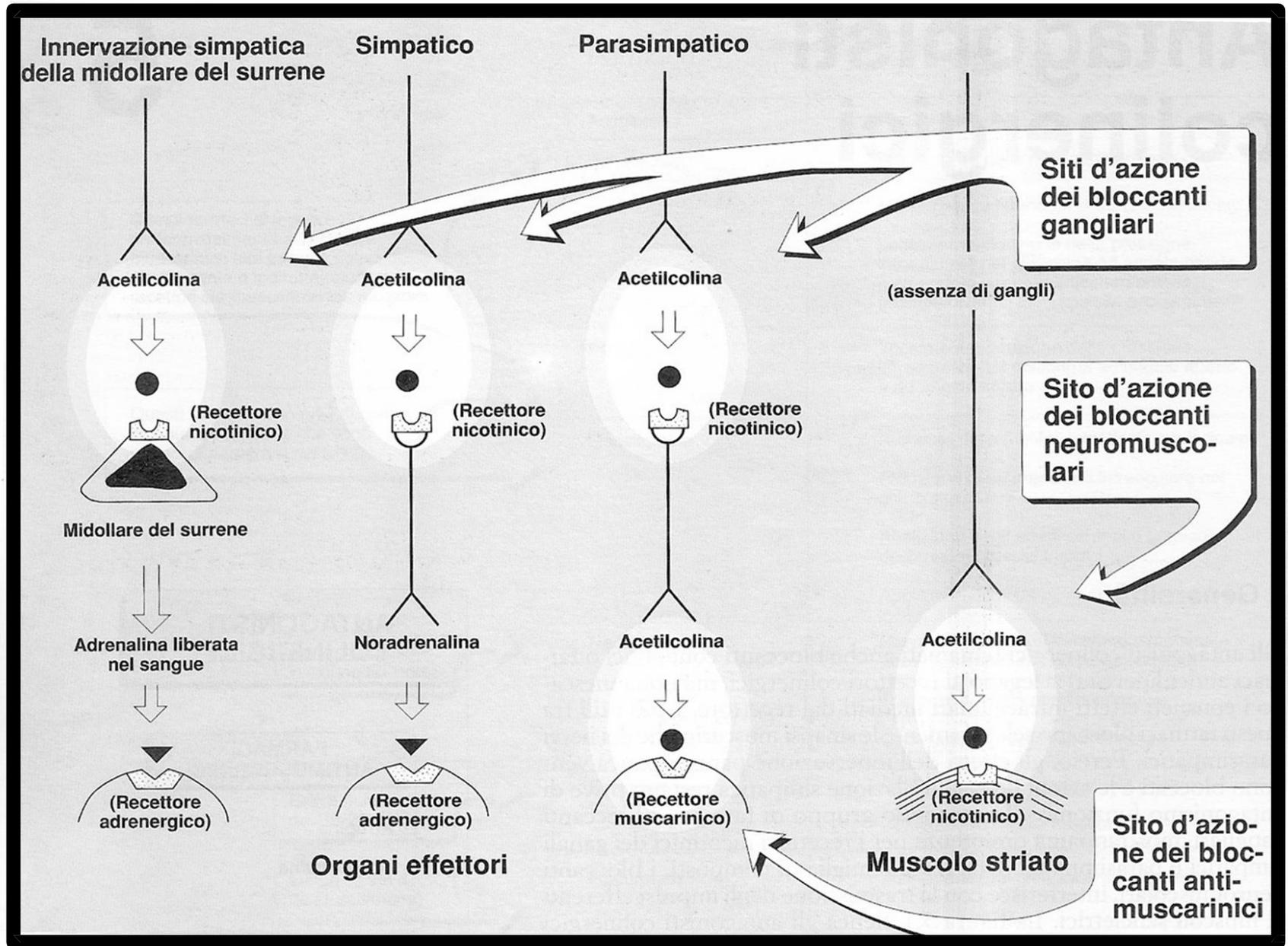
Bloccanti gangliari

Nicotina  
Trimetafano  
Mecamilamina

Bloccanti neuromuscolari

Tubocurarina  
Pancuronio  
Gallamina  
Succinilcolina

# Siti d'azione degli agenti anticolinergici



# Antagonisti muscarinici

Sono antagonisti competitivi dei recettori muscarinici

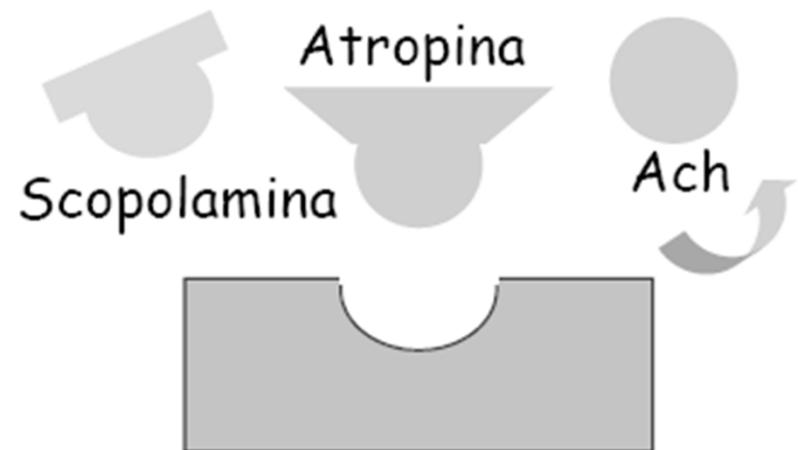
Inibiscono gli effetti dell'Ach sui recettori muscarinici

Non selettivi

Selettivi

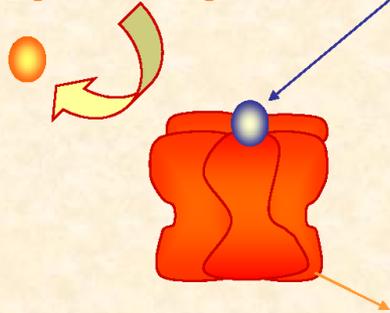
Atropina, Scopolamina:  
alcaloidi naturali

Sono numerosi e possono essere:  
naturali, semisintetici o sintetici



## ANTAGONISTI dei recettori MUSCARINICI

ACETILCOLINA  
(Agonista endogeno)



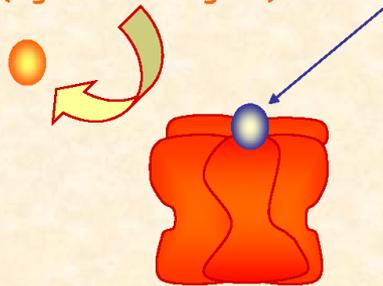
REC MUSCARINICO

1. ATROPINA -PARASIMPATICOLITICO- *Atropa belladonna*.
2. SCOPOLAMINA: alcaloide della belladonna

Si hanno effetti opposti all'acetilcolina:  
midriasi, antispastico, blocca la secrezione  
delle gh salivari, ↑ fre cardiaca, palpitazioni,  
secchezza della bocca

## ANTAGONISTI dei recettori NICOTINICI

ACETILCOLINA  
(Agonista endogeno)



REC NICOTINICO localizzato sul muscolo striato

BLOCCANTI NEUROMUSCOLARI

1. TUBOCURARINA (Strychons e del genere Curarea) antagonista recettore nicotinic delle giunzione neuromuscolare  
-paralisi muscolatura striata

BLOCCANTI GANGLIARI

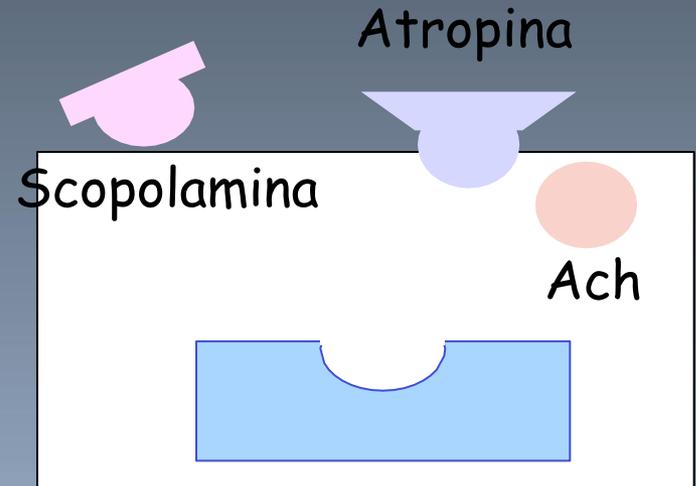
1. NICOTINA: TABACCO a basse dosi causa stimolazione gangliare (↑ PA e fr cardiaca, ↑attività motoria dell'intestino), ad alte dosi causa blocco gangliare (effetti opposti)

# Farmaci antimuscarinici

Atropina  
Scopolamina  
Butilscopolamina  
Biperidene  
Ciclopentolato  
Orfenadrina  
Pirenzepina  
Prociclidina  
Triesifenidile  
Tropicamide

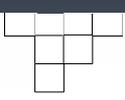
**meccanismo d'azione:**

**antagonismo competitivo**



**siti d'azione:**

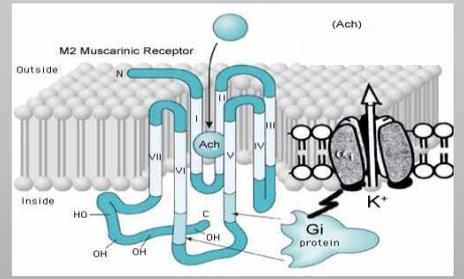
- cellule muscolari lisce
- cellule del muscolo cardiaco
- cellule ghiandolari
- gangli periferici



# Atropina

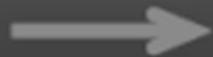


*Atropa belladonna*



*Alcaloide della  
belladonna  
largamente diffuso in  
natura*

*Contenuta anche nella pianta  
Datura stramonium*



*curativo per l'asma*

L'alcaloide naturale presente nella pianta è la (-)-iosciamina, che rappresenta anche l'enantiomero farmacologicamente attivo. Nella lavorazione della pianta e, spontaneamente in soluzione, la (-)-iosciamina racemizza in (±)-iosciamina (atropina).

# Effetti dell'Atropina in relazione alla dose

## DOSE

## EFFETTO

0.5 mg

Moderata secchezza delle fauci; inibizione della sudorazione, **lieve rallentamento della frequenza cardiaca.**

1 mg

Pronunciata secchezza delle fauci; sete; accelerazione battito cardiaco; lieve dilatazione della pupilla.

2 mg

Tachicardia; marcata secchezza delle fauci; pupilla dilatata; moderato offuscamento della visione da vicino.

5 mg

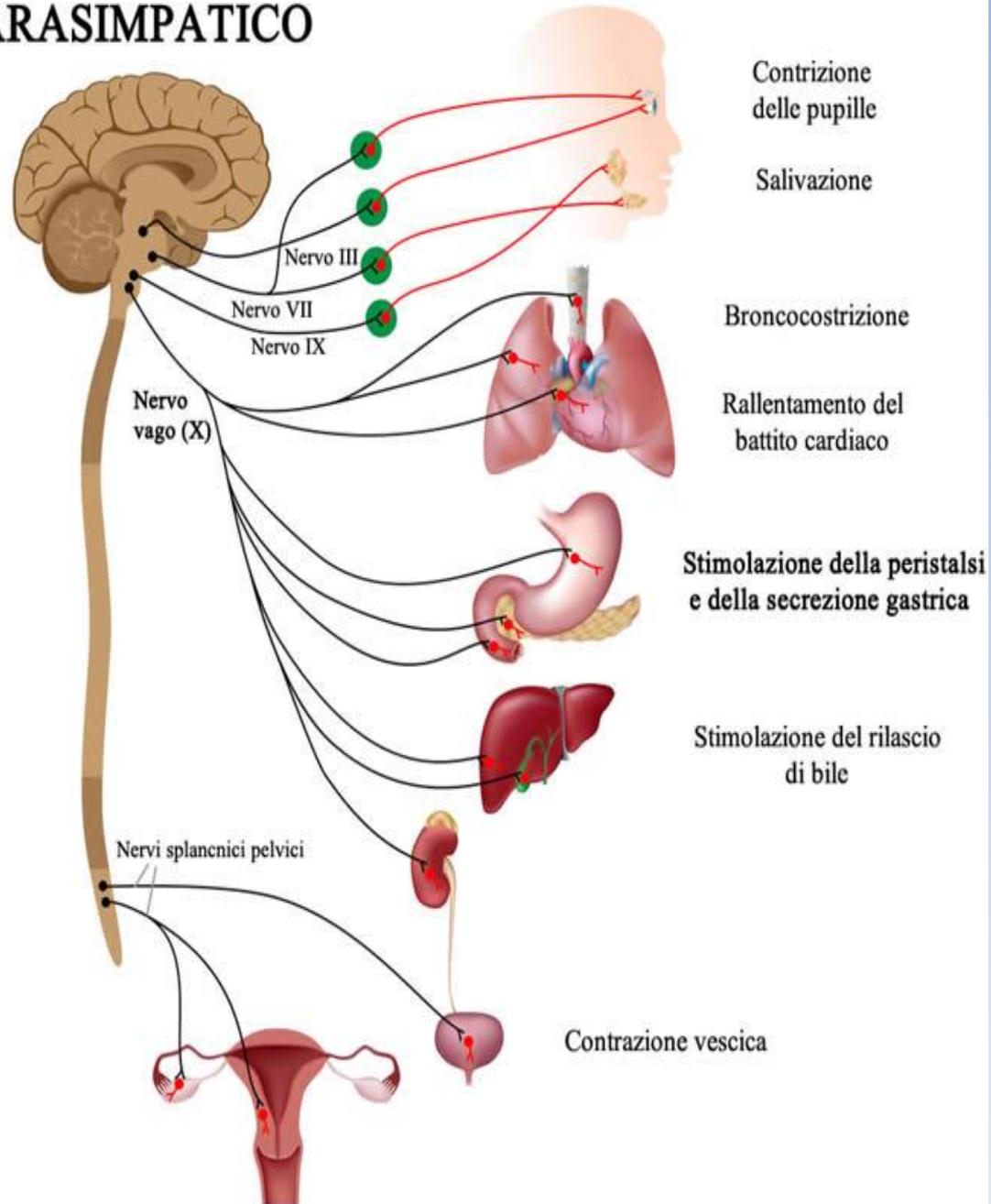
Accentuazione dei sintomi precedenti; difficoltà nella parola; irrequietezza; cefalea; difficoltà nella minzione; ridotta peristalsi intestinale.

10 mg

Sintomi precedenti ancor più pronunciati; vista offuscata; cute secca; irrequietezza ed eccitazione; allucinazioni e delirio; coma.

# SISTEMA NERVOSO PARASIMPATICO

**Vengono  
inibite tutte  
le via del  
parasimpatico  
con recettori  
muscarinici**



# **Secrezione Ghiandolare**

**Il primo effetto che si registra è l'inibizione della secrezione  
di saliva e di sudore**

**Vengono ridotte anche la secrezione della:**

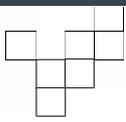
**mucosa nasale**

**faringe**

**bronchi**

**La secrezione dello stomaco è ridotta a dosi elevate (almeno 1 mg)**

**La secrezione pancreatica diminuisce a dosi elevate (tuttavia  
l'atropina non è utile nella terapia della pancreatite)**



# Occhio

L'atropina ↓ tono del muscolo ciliare → { altera  
accomodazione  
Ciclopegia: paralisi musc. ciliare

Paralisi del muscolo sfintere della pupilla → { dilatazione  
pupilla (midriasi)

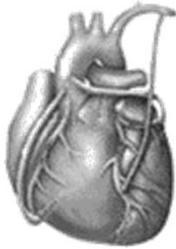
Per questo fatto si osservano: disturbi dell'accomodazione, fotofobia

Questi sintomi sono osservabili anche dopo somministrazione per os.

**Nei pazienti con glaucoma (non in normali) si ha un aumento della pressione intraoculare, poichè compromesso il deflusso dell'umore acqueo attraverso il canale di Schlemm.**



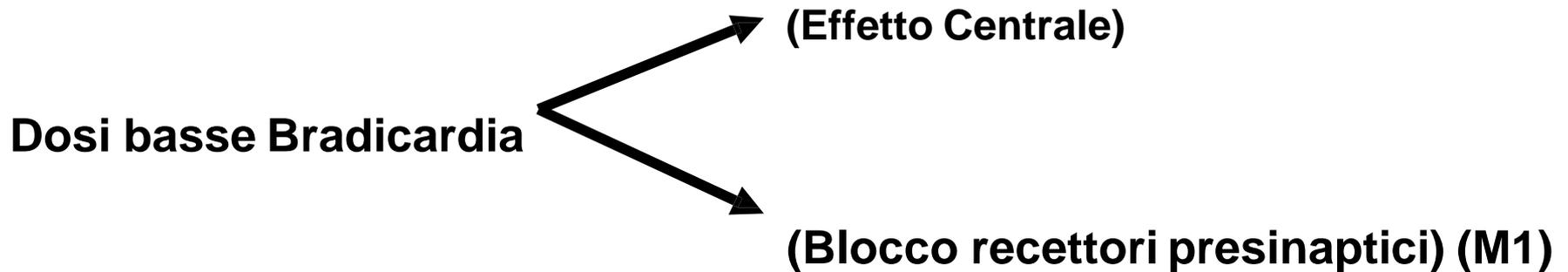
Le turbe dell'accomodazione durano per qualche giorno, la pupilla può restare dilatata anche una settimana.



# Cardiovascolare

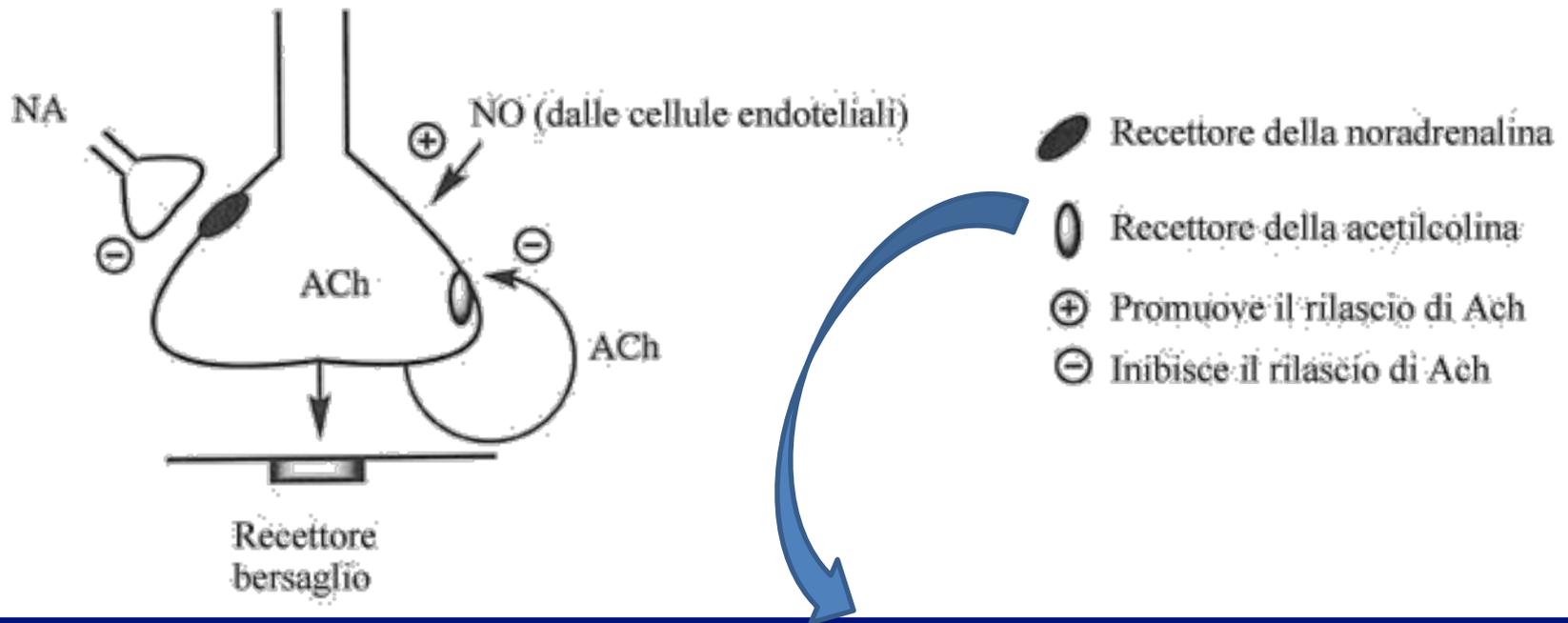
**L'influsso del vago sul cuore viene ridotto o soppresso, in rapporto alle dosi.**

**La frequenza cardiaca può aumentare a valori di 120 battiti al minuto a riposo (Tachicardia per dosi medio-alte) (per blocco Parasimpatico M2).**



**A dosaggi terapeutici l'atropina non influenza il sistema vascolare.  
E' preferibile l'impiego dell'ipratropio, che non penetra nel SNC.**

# Controllo presinaptico della trasmissione colinergica



L'effetto sulla frequenza cardiaca sembra risulti dall'inibizione di recettori  $M_1$  sui neuroni parasimpatici postgangliari, il che riduce l'effetto inibitorio dell'ACh sul suo stesso rilascio a livello sinaptico.

## Proprietà farmacologiche degli antimuscarinici

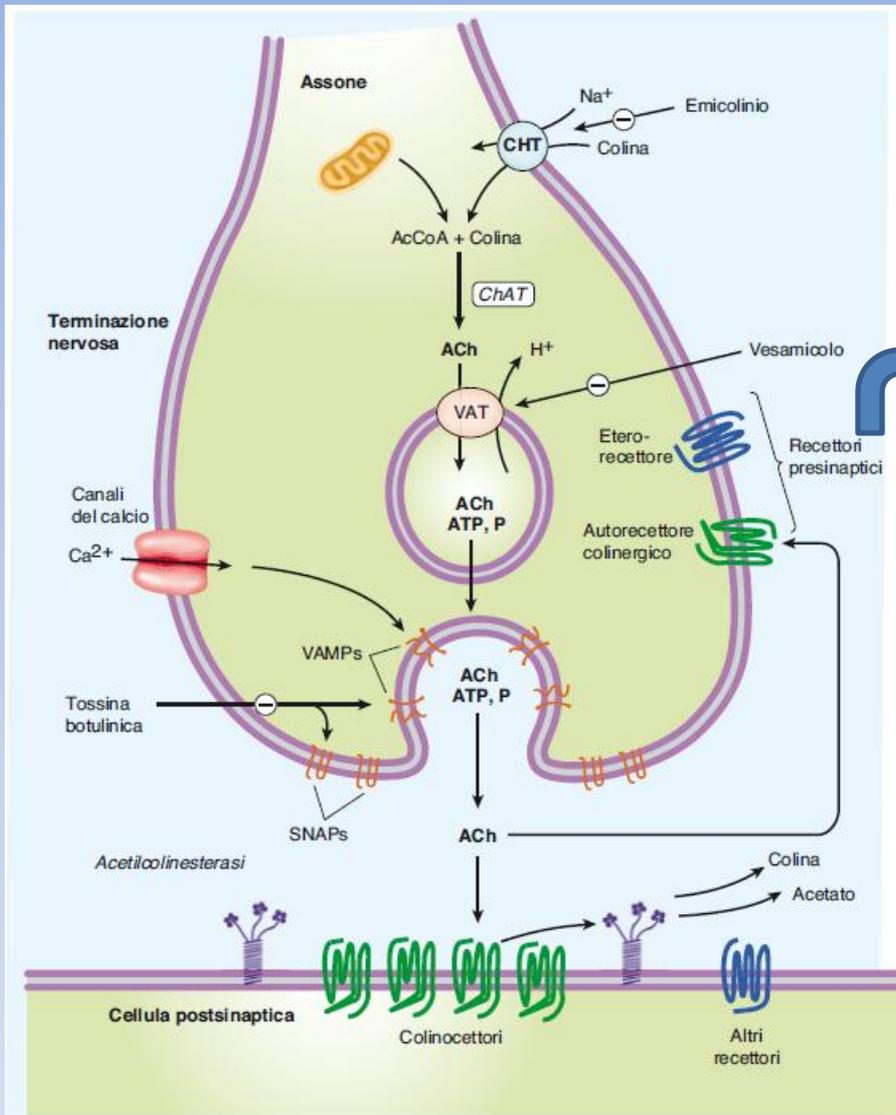
### SI STEMA CARDIOVASCOLARE

**CUORE:** gli antimuscarinici modificano la frequenza cardiaca

Alle dosi più basse provocano bradicardia transitoria per effetti sia centrali che sui recettori M1 localizzati sui neuroni parasimpatici postgangliari con conseguente aumento della liberazione di Ach.

Alle dosi più alte (terapeutiche) provocano tachicardia per blocco dei recettori M2 nel nodo SA

Utilizzati nel trattamento iniziale dell'infarto del miocardio acuto in cui l'aumento del tono vagale causa bradicardia



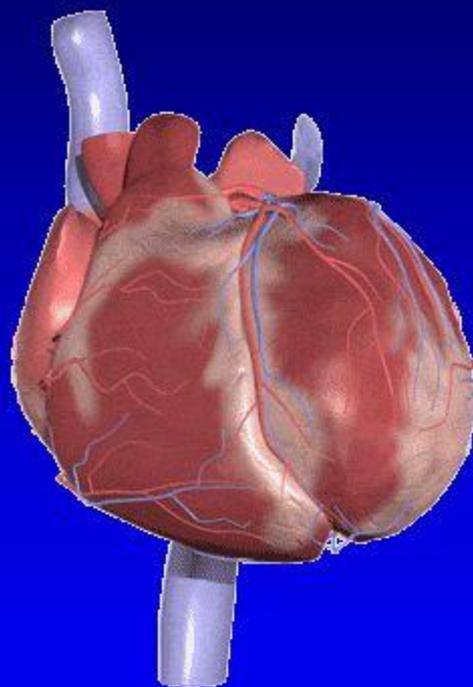
**Figura 6-3.** Illustrazione schematica generale di una giunzione colinergica (non in scala). La colina è trasportata nella terminazione pre-sinaptica da un trasportatore sodio-dipendente (CHT). Questo trasporto può essere inibito da emicolini. L'acetilcolina è sintetizzata nel citoplasma dalla colina 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 (P), ATP e proteoglicano. Il rilascio del trasmettitore avviene quando si aprono i canali del calcio sensibili alla variazione di potenziale 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.

**Tabella 6-2.** Principali tipi di recettori del sistema

Denominazione del recettore	Localizzazioni caratteristiche
<b>Colinocettori</b>	
Muscarinico M <sub>1</sub>	Neuroni del SNC, neuroni simpatici postgangliari, alcuni siti presinaptici
Muscarinico M <sub>2</sub>	Miocardio, muscolatura liscia, alcuni siti presinaptici e neuroni del SNC
Muscarinico M <sub>3</sub>	Ghiandole esocrine, vasi (muscolatura liscia ed endotelio); neuroni del SNC
Muscarinico M <sub>4</sub>	Neuroni del SNC; probabilmente, terminazioni nervose vagali
Muscarinico M <sub>5</sub>	Endotelio vasale, soprattutto del circolo cerebrale; neuroni del SNC
Nicotinico N <sub>N</sub>	Neuroni postgangliari, alcune terminazioni colinergiche presinaptiche; i recettori sono costituiti da due subunità $\alpha_3$ e tre $\beta_4$
Nicotinico N <sub>M</sub>	Giunzioni neuromuscolari scheletriche; i recettori sono costituiti da due subunità $\alpha_1$ , una $\beta_1$ , una $\gamma$ ed una $\delta$
<b>Adrenocettori</b>	
Alfa <sub>1</sub>	Cellule effettrici postsinaptiche, specialmente della muscolatura liscia

# NC X: Nervo Vago, approfondimento

- L'innervazione da parte del sistema nervoso autonomo parasimpatico del cuore è **mediata dal nervo vago**. Il vago di destra innerva il nodo senoatriale e la sua stimolazione induce **bradicardia**. La stimolazione vagale sinistra ha effetti molto meno consistenti rispetto alla destra.



- Il nervo vago è responsabile della **frequenza cardiaca**, della **peristalsi** gastrointestinale, della **sudorazione** e di alcuni **movimenti della bocca**, inclusi i muscoli del parlato e della respirazione (tenendo aperta la laringe).

## SISTEMA RESPIRATORIO

Recettori M3 nella muscolatura liscia bronchiale mediano la broncocostrizione.

Recettori M3 nelle ghiandole submucosali mediano un aumento delle secrezioni.

**Gli antimuscarinici provocano broncodilatazione e inibizione delle secrezioni bronchiali.**

Usati nella medicazione pre-anestetica per diminuire le secrezioni bronchiali e diminuire il rischio di laringospasmo.

## Proprietà farmacologiche degli antimuscarinici

### SISTEMA RESPIRATORIO

Recettori M3 nella muscolatura liscia bronchiale mediano la broncocostrizione

Recettori M3 nelle ghiandole submucosali mediano un aumento delle secrezioni

Gli antimuscarinici provocano broncodilatazione e inibizione delle secrezioni bronchiali

Usati nella medicazione pre-anestetica per diminuire le secrezioni bronchiali e diminuire il rischio di laringospasmo.



# Gastroenterico-Urinario

Il tono del tubo gastroenterico e delle vie biliari, già a piccoli dosaggi, viene ridotto più della motilità.

Ciò vale in particolare per gli stati spastici.

A dosi medio-alte ↓ motilità G.I.

Rilasciamento Parete Visceri  
Riduzione dei Movimenti Propulsivi

Aumento tempo di svuotamento Gastrico  
Aumento tempo di transito Intestinale

Il tono della muscolatura vescica si riduce ↓ svuotamento vescicale

## Proprietà farmacologiche degli antimuscarinici

### TRATTO GASTROINTESTINALE

Il blocco dei recettori muscarinici ha effetti molto evidenti sulla motilità e su alcune funzioni secretorie del tratto gastrointestinale

### SECREZIONI

**Salivare:** è bloccata. La bocca secca è un sintomo frequente nei pazienti trattati con antimuscarinici

**Gastrica:** è bloccata con minore efficacia

**Pancreatica e intestinale:** poco influenzate

### MOTILITÀ

È inibita dallo stomaco fino al colon. Le pareti intestinali sono rilassate, il tono e i movimenti propulsivi sono diminuiti.

**Utilizzati come spasmolitici**

## Proprietà farmacologiche degli antimuscarinici

### TRATTO GENITO-URINARIO

Rilassamento della muscolatura liscia degli ureteri e della parete vescicale con conseguente rallentamento dello svuotamento.

Questo effetto è utile nel trattamento degli spasmi indotti da processi infiammatori lievi, ma comporta il pericolo di indurre ritenzione urinaria

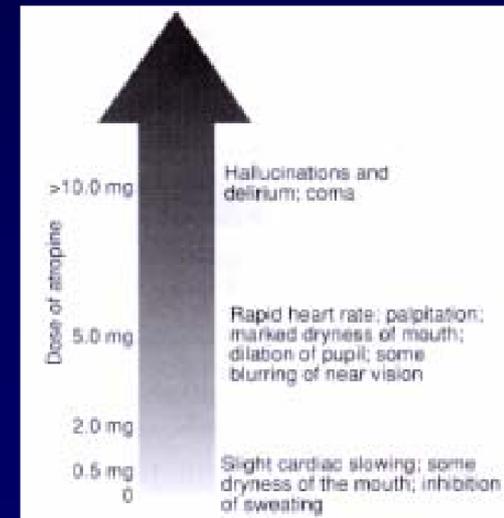


## Proprietà farmacologiche degli antimuscarinici

### SI STEMA NERVOSO CENTRALE

**ATROPINA:** alle dosi usate in terapia ha solo un lieve effetto stimolante sul SNC, soprattutto a carico dei centri midollari parasimpatici.

A dosi tossiche causa stimolazione del SNC con allucinazioni, agitazione, delirio



**ATROPINA:** blocca l'acetilcolina a livello di terminazioni post-gangliari delle fibre colinergiche del S.N.A.

- EFFETTI:**
- diminuzione delle secrezioni mucose orali e dell'apparato respiratorio con dilatazione bronchiale
  - riduce l'attività motoria e secretoria dell'apparato gastroenterico
  - previene l'inibizione vagale sul cuore
  - determina rilassamento dello sfintere dell'iride

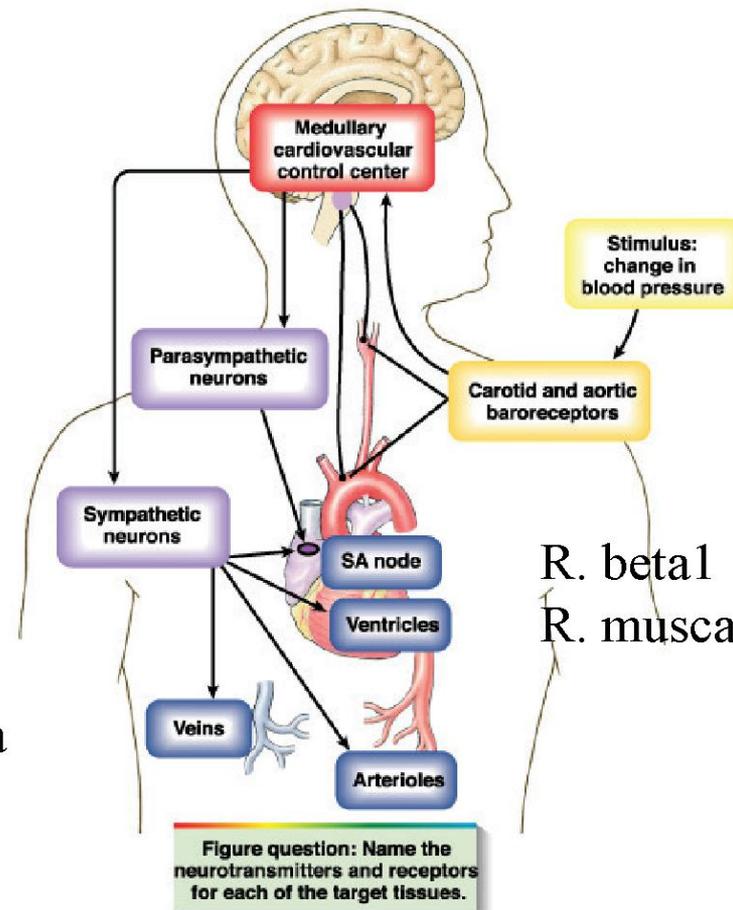
Ach

noradrenalina

R. alfa

R. beta1

R. muscarinici



# 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 broncocostrizione 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)

# Usi terapeutici degli antagonisti muscarinici

- **Tratto respiratorio**
  - Asma bronchiale
  - Patologie polmonari croniche ostruttive
- **Tratto genitourinario**
  - Iperattività della vescica
- **Tratto gastrointestinale**
  - Ulcera peptica (pirenzepina, telenzepina = maggiore selettività per recettori  $M_1$ )
  - Iperattività intestinale
- **Usi in oftalmologia**
  - Per produrre midriasi e ciclopegia
- **Sistema cardiovascolare**
  - *Atropina*: (1) nel trattamento iniziale dei pazienti con infarto del miocardio caratterizzato da eccessivo tono vagale; (2) nel ridurre la severa bradicardia e la sincope associati a iperattività del riflesso del seno carotideo
- **Sistema nervoso centrale**
  - *Benzotropina*: (1) *Trattamento del morbo di Parkinson*; (2) *prevenzione della distonia e dei sintomi parkinsoniani in pazienti trattati con antipsicotici di I generazione*
- **Usi in anestesiologia**
  - Atropina: per bloccare le risposte vagali durante gli interventi chirurgici
- **Usi nell'intossicazione da anticolinesterasici**
  - Per bloccare gli effetti dell'avvelenamento da organofosforici
  - Non blocca gli effetti a livello della giunzione neuromuscolare

## Usi terapeutici degli antimuscarinici

Morbo di Parkinson

Chinetosi

Oftalmologia

Medicazione preanestetica

Infarto del miocardio

Disturbi gastrointestinali

Disturbi infiammatori a carico della vescica

Iperidrosi

Avvelenamento da anticolinesterasici

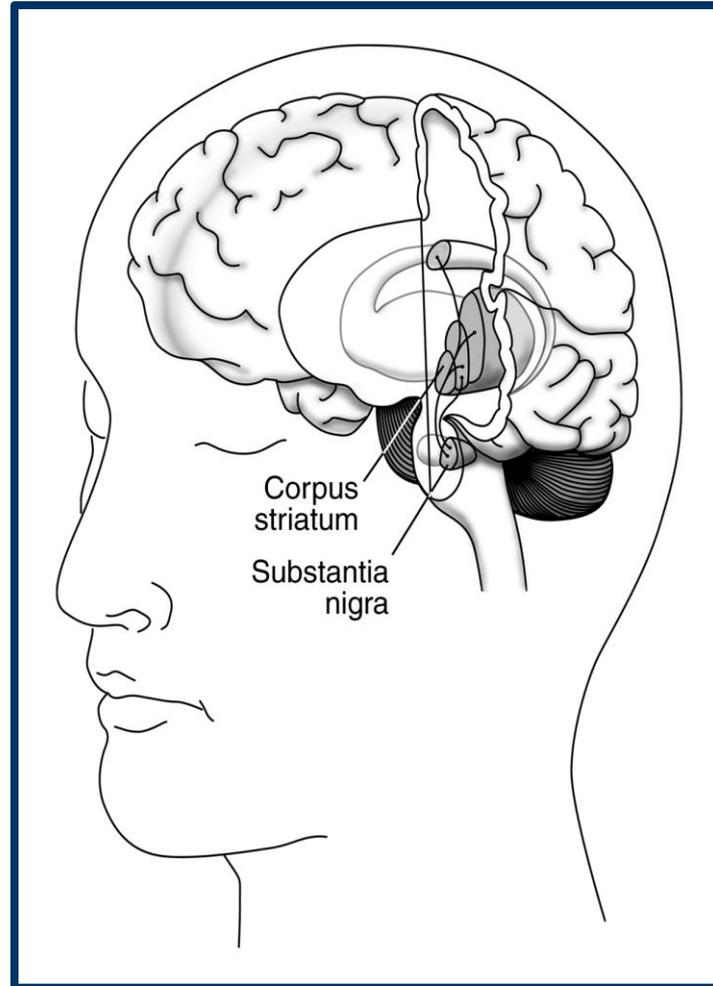
Avvelenamento da funghi

# PARKINSON

La diagnosi di Malattia di Parkinson è essenzialmente clinica e richiede la presenza di 2 dei seguenti sintomi: bradicinesia; rigidità; tremore (a riposo) ed instabilità posturale.

La malattia è caratterizzata da una degenerazione progressiva delle cellule della Substanza Nigra.

L'alterazione biochimica principale è la riduzione di un neurotrasmettitore, dopamina.



# Farmacocinetica

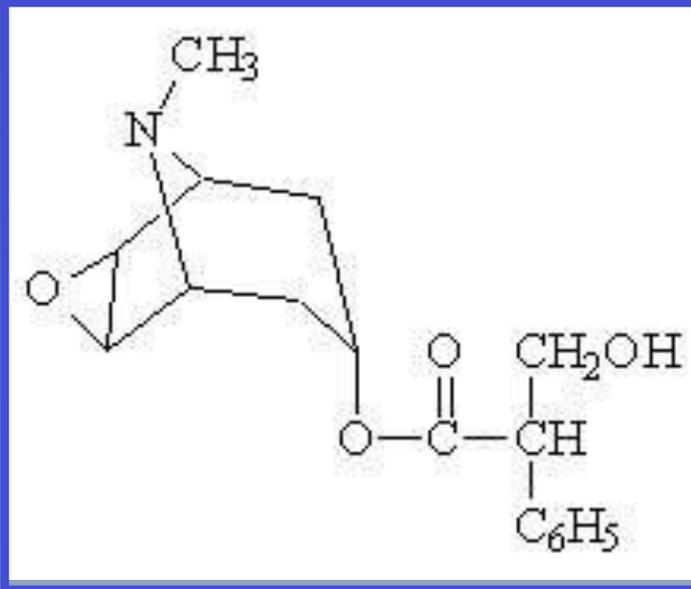
L'Atropina presenta un tempo di dimezzamento di circa 2 ore

## Effetti collaterali

- Stipsi
- Tachicardia
- Secchezza delle fauci
- Offuscamento della vista
- Glaucoma (ad angolo chiuso)



# Scopolamina



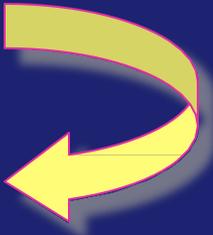
Estere organico

- anello aromatico
- acido tropico
- base complessa → **scopina**

alcaloide della belladonna  
-*Hyoscyamus niger*  
-*Scopolica carniola*



- La Scopolamina è più efficace a livello centrale, anche a dosi relativamente ridotte
- Anticinetosi → TRANSCOP (cerotto)
- midriasi e cicloplegia più marcate
- Al contrario dell' Atropina, la Scopolamina induce sudorazione
- Causa blocco della memoria a breve termine



Viene utilizzata nelle  
procedure anestetiche in  
particolare durante il  
parto

# Rispetto all'Atropina:

- è meno efficace: nel rallentare, attraverso il vago, il cuore, nel ridurre l'attività intestinale e nel rilassare la muscolatura liscia bronchiale
- possiede una durata d'azione maggiore soprattutto sull'iride e causa midriasi e cicloplegia più marcate
- Possiede effetti più pronunciati sul SNC anche a dosi relativamente ridotte
- induce sudorazione
- causa blocco della memoria a breve termine
- é un anticinetosico e viene utilizzata nelle procedure anestetiche ed in particolare nel parto

# *Assorbimento, Metabolismo e Escrezione dei Bloccanti Muscarinici*

## *Assorbimento*

*tratto gastrointestinale  
congiuntiva*

## *Metabolismo*

*poche informazioni*

## *Eliminazione*

*attraverso i reni*

*Attraversano facilmente le barriere biologiche  
compresa la barriera ematoencefalica*

**Tabella 8-1.** Sottogruppi dei recettori muscarinici e loro antagonisti  
(Le sigle identificano antagonisti selettivi usati solo in studi di laboratorio)

Proprietà	Sottogruppo		
	M <sub>1</sub>	M <sub>2</sub>	M <sub>3</sub>
Localizzazioni primarie	Neuroni	Cuore, neuroni, muscolatura liscia	Ghiandole, muscolatura liscia, endotelio
Sistema effettore dominante	↑ IP <sub>3</sub> , ↑ DAG	↓ cAMP, ↑ corrente dei canali del K <sup>+</sup>	↑ IP <sub>3</sub> , ↑ DAG
Antagonisti	Pirenzepina Telenzepina Diciclomina <sup>2</sup> Triesifenidile <sup>3</sup>	Gallamina <sup>1</sup> , metoctramina, AF-DX 116 <sup>4</sup>	4-DAMP, darifenacina, solifenacina, oxibutinina, tolterodina
Costanti di dissociazione approssimative <sup>5</sup>			
Atropina	1	1	1
Pirenzepina	25	300	500
AF-DX 116	2000	65	4000
Darifenacina	70	55	8

<sup>1</sup> In uso clinico come bloccante neuromuscolare.

<sup>2</sup> In uso clinico come antispastico intestinale.

<sup>3</sup> In uso clinico nel trattamento del morbo di Parkinson.

<sup>4</sup> Composto usato solo a scopo di ricerca.

<sup>5</sup> Relative all'atropina: i numeri più bassi indicano una più alta affinità.

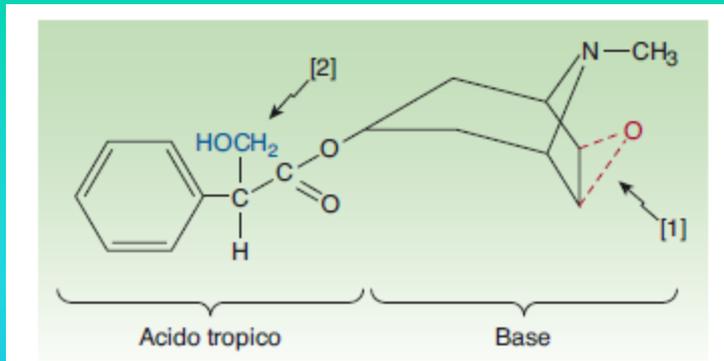
Legenda:

AF-DX 116 = 11-((2-((diethylamino)metil)-1-piperidinil)-acetil)-5,11-diidro-6H-pirido-[2,3-b](1,4) benzodiazepin-6-one

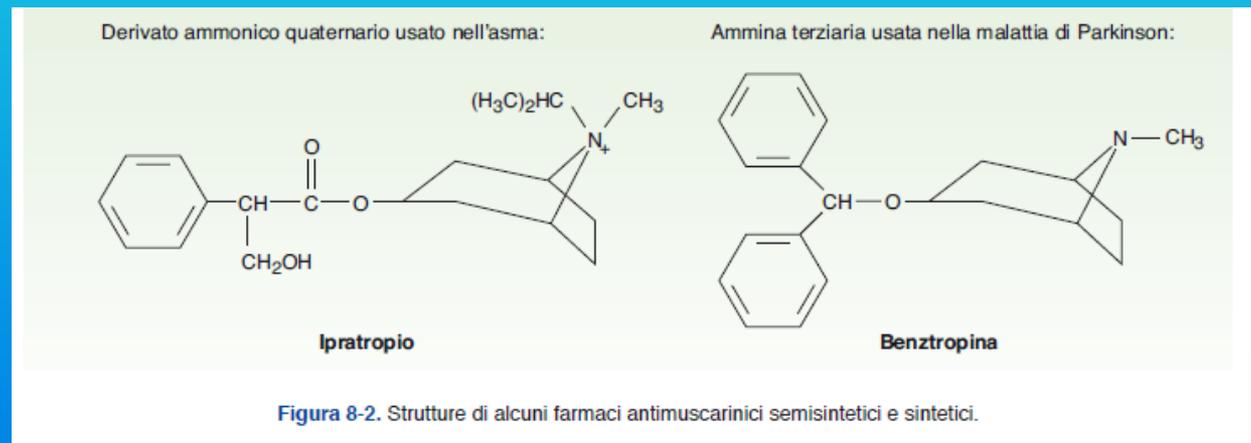
DAG = diacilglicerolo

IP<sub>3</sub> = inositolo trifosfato

4-DAMP = 4-difenilacetossi-*N*-metilpiperidina

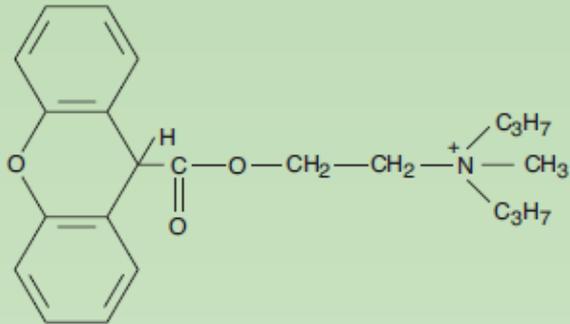


**Figura 8-1.** Struttura dell'atropina (l'ossigeno in [1] manca) o della scopolamina (ossigeno presente). Nell'omatropina, l'idrossimetile [2] è rimpiazzato da un gruppo ossidrilico, mentre l'ossigeno in [1] è assente.

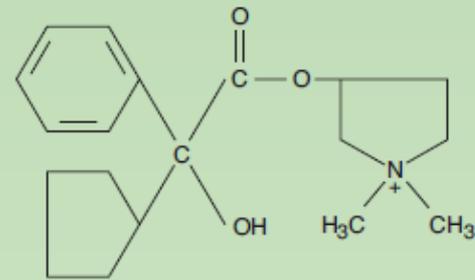


**Figura 8-2.** Strutture di alcuni farmaci antimuscarinici semisintetici e sintetici.

Derivati ammoniacali quaternari per impiego in ambito gastrointestinale (ulcera peptica, ipermotilità):

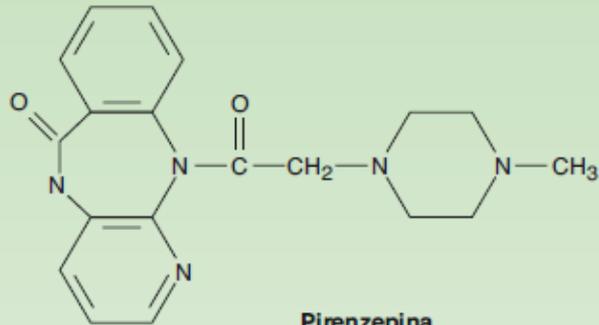


**Propantelina**

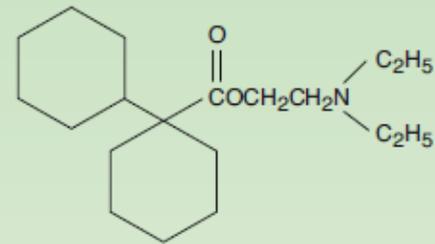


**Glicopirrolato**

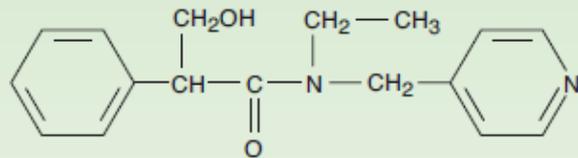
Ammine terziarie ad uso periferico:



**Pirenzepina**  
(ulcera peptica gastrointestinale)



**Dicitolmina**  
(ulcera peptica gastrointestinale,  
ipermotilità gastrointestinale)



**Tropicamide**  
(midriatico, cicloplegico)

# Bloccanti Gangliari

- **NICOTINA e farmaci correlati**

Inizialmente stimolano i gangli per poi bloccarli  
Non sono usati in terapia

- **TRIMETAZANO E MECAMILAMINA**

Agiscono inibendo l'azione post-sinaptica dell'Ach  
Usati in terapia

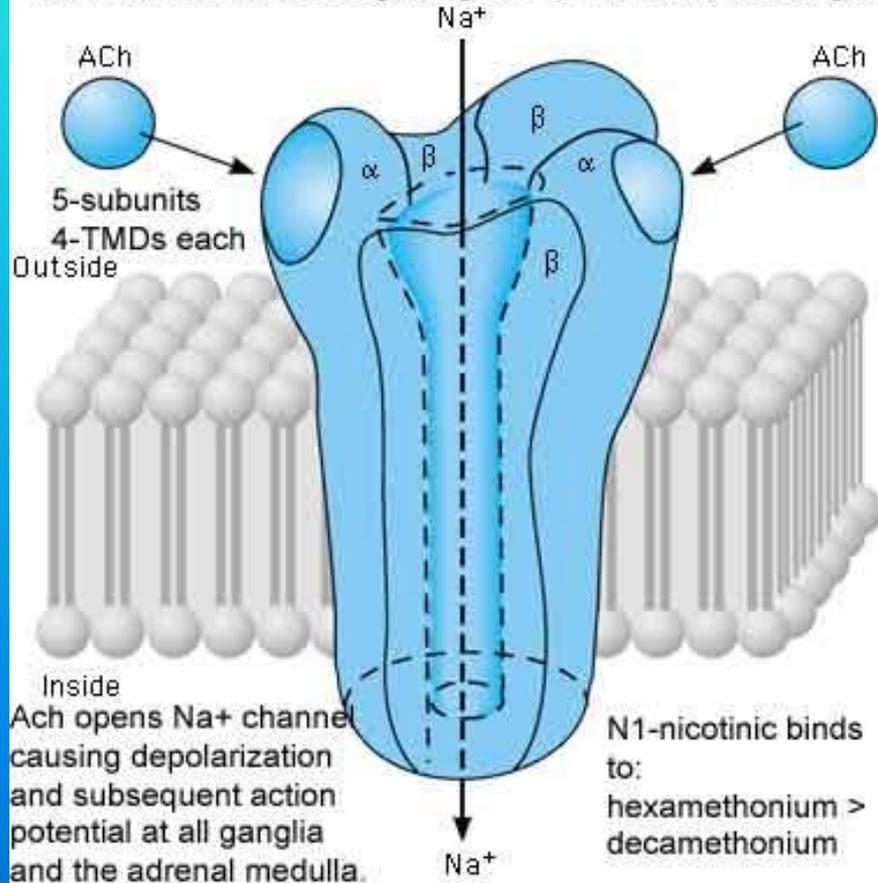
Questi farmaci non sono in grado di agire in maniera selettiva, ma bloccano l'intera afferenza del Sistema Nervoso Autonomo a livello dei recettori Nicotinici



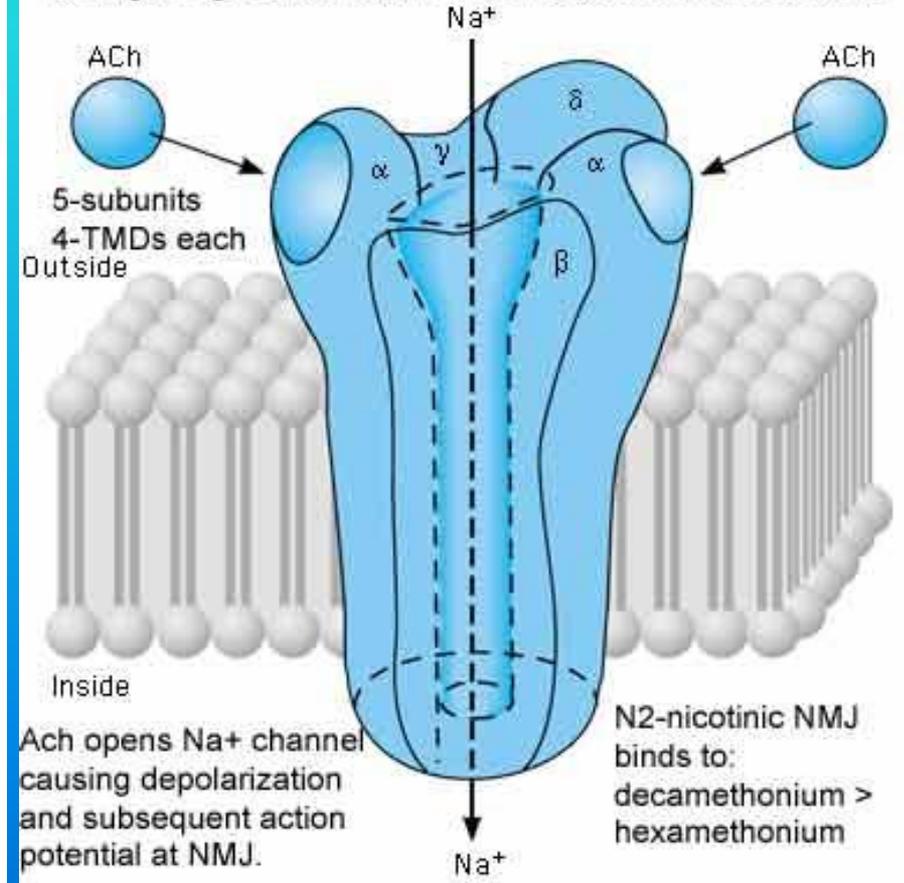
**Non presentano selettività**

# Recettore nicotico gangliare (N1) e neuromuscolare (N2)

N1-Neuronal-nicotinic ligand-gated ion channel: at Ganglia



N2-Ligand-gated ion channel: at Neuromuscular Junction.



# Nicotina

-Attività farmacologiche-

Agisce su numerosi siti  
d'azione

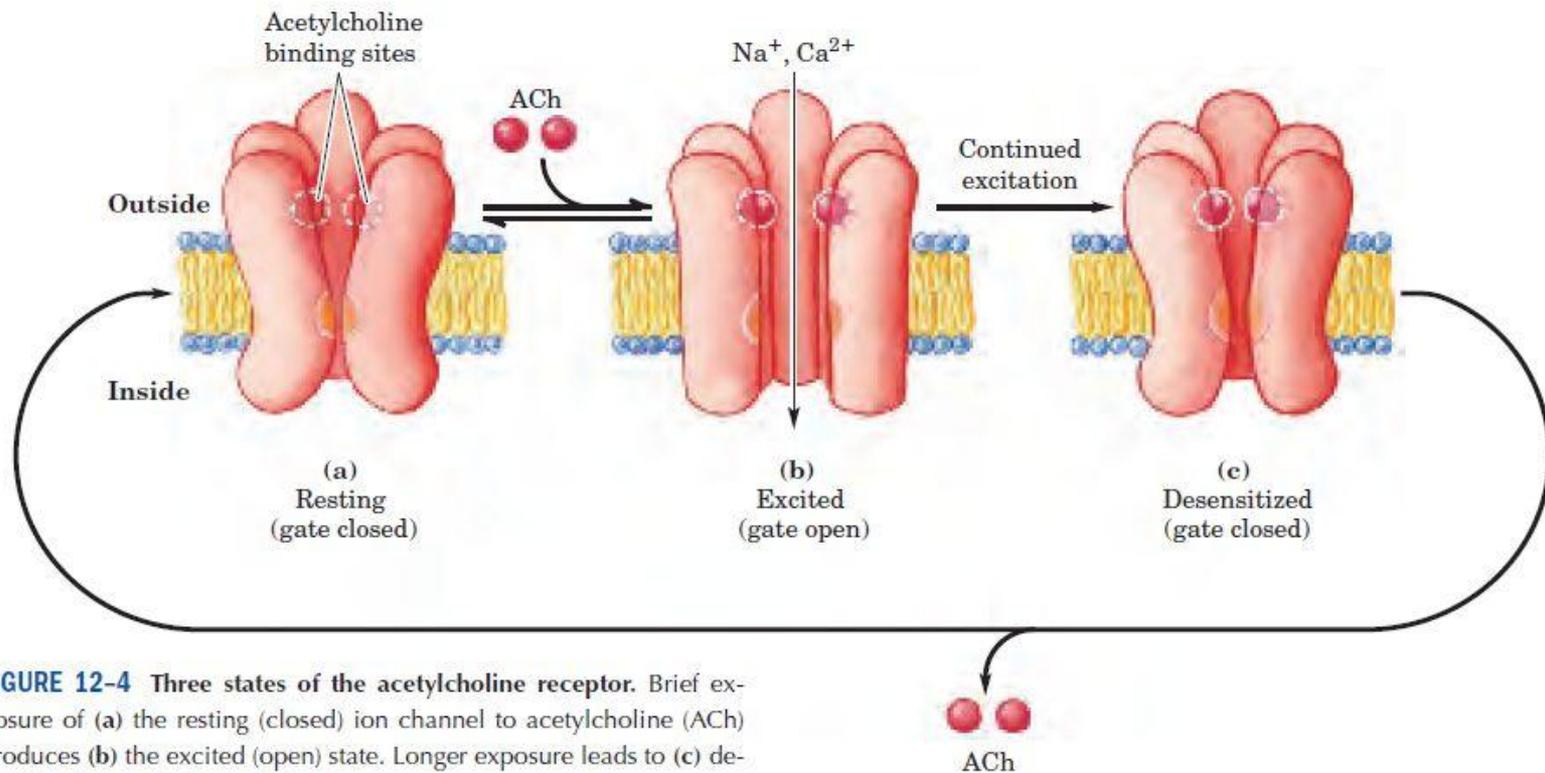
**DESENSITIZZANDO**  
i recettori

**LA RISPOSTA FINALE**



**EFFETTI STIMOLATORI**  
**+**  
**EFFETTI INIBITORI**

# Esempio: il recettore nicotinico



**FIGURE 12-4** Three states of the acetylcholine receptor. Brief exposure of (a) the resting (closed) ion channel to acetylcholine (ACh) produces (b) the excited (open) state. Longer exposure leads to (c) desensitization and channel closure.

# Nicotina

## -Meccanismo d'azione-

fase iniziale (fase 1)



stimola le cellule  
gangliari e facilita la  
trasmissione degli impulsi

fase post-depolarizzante  
(fase 2)



alla stimolazione iniziale  
fa seguito, molto  
rapidamente, un blocco  
della trasmissione

**DESENSITIZZAZIONE**

# Nicotina

-azione bifasica sulla Midollare  
del Surrène-

a BASSE dosi



stimola il rilascio di  
catecolamine

ad ALTE dosi



Previene il rilascio delle  
stesse

# Nicotina

*Liberazione di Adrenalina e NA*

**Sistema  
Cardiovascolare**



*pressione sanguigna*

*frequenza cardiaca*

*peristalsi*

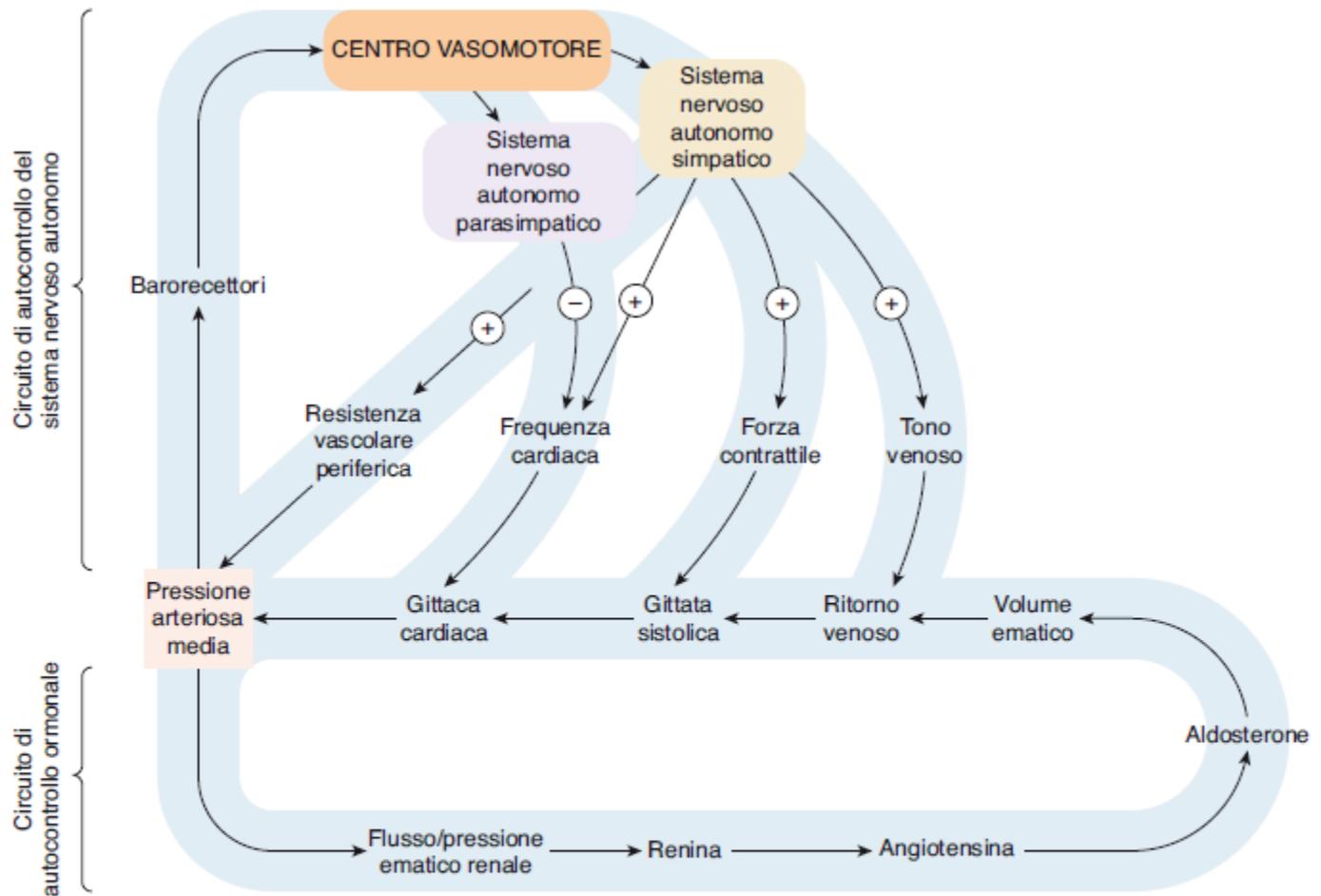


*pressione sanguigna*

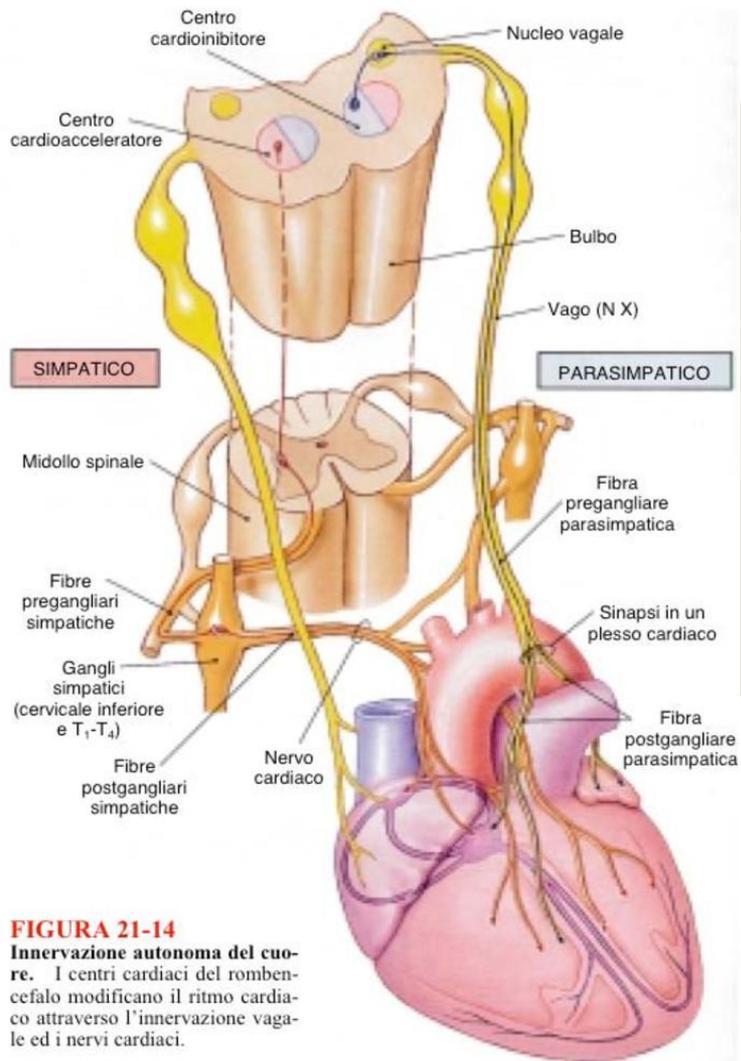
*in seguito al blocco*

*gangliare*

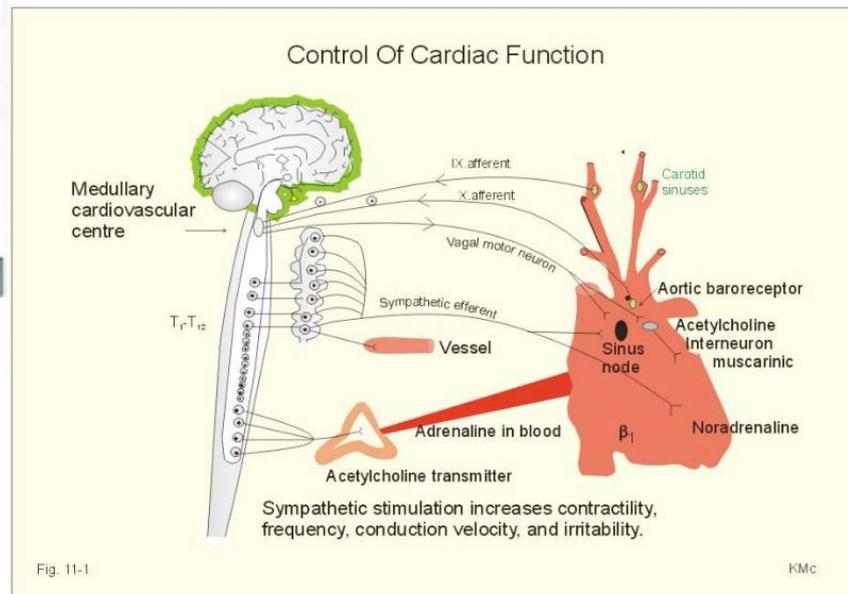
**ad ALTE dosi**

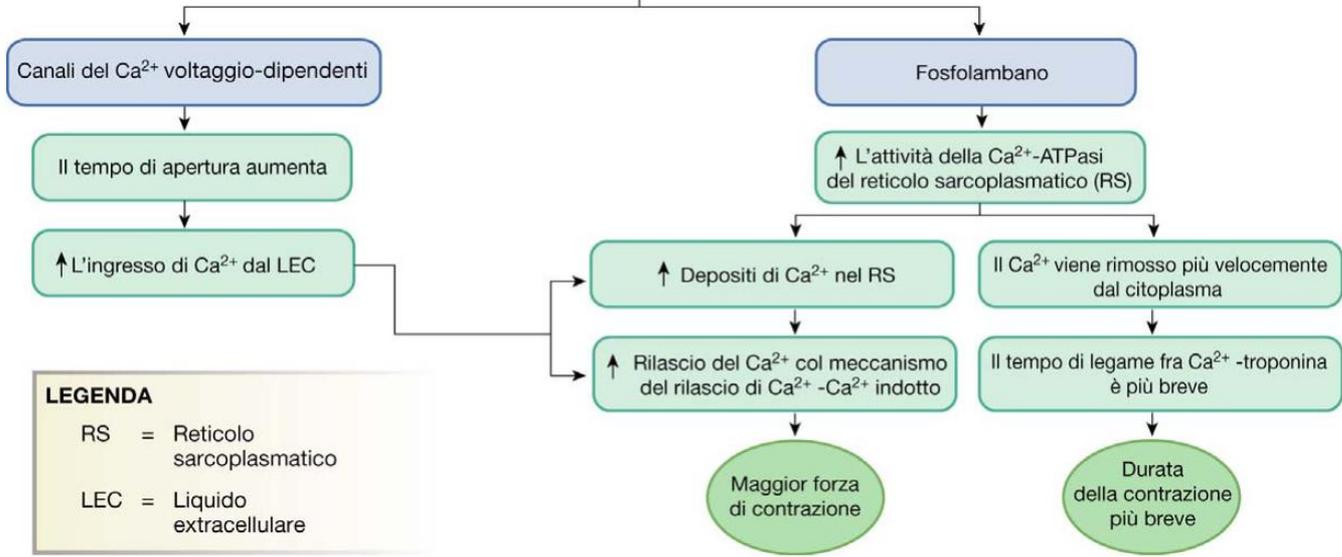
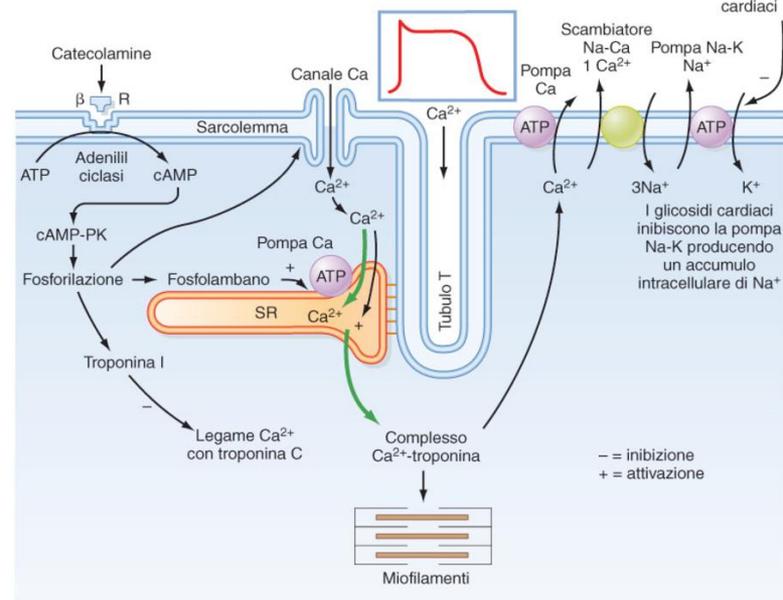
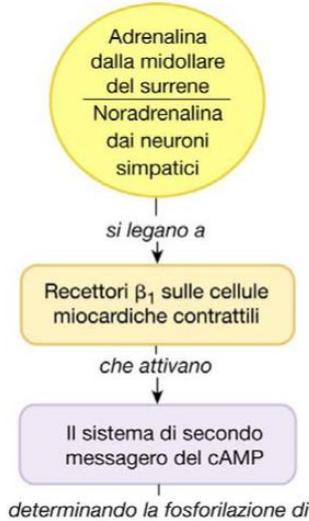
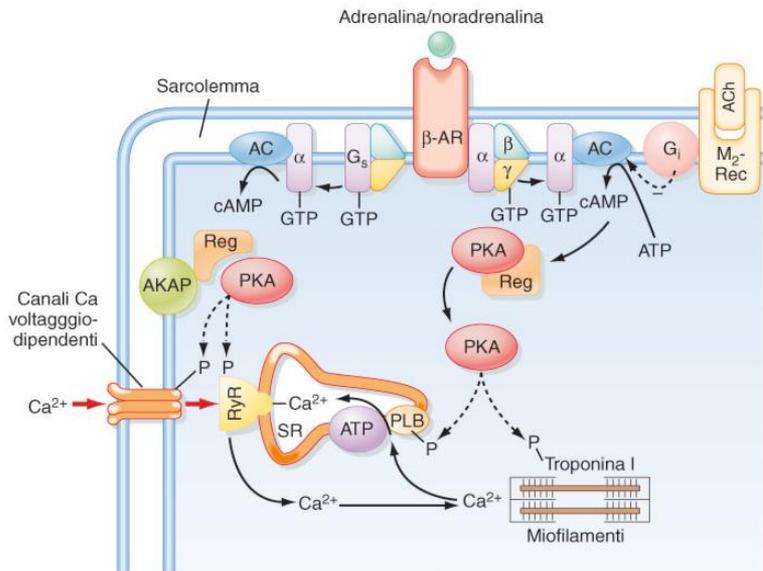


**Figura 6-7.** Controllo autonomo ed ormonale della funzione cardiovascolare. Si noti che sono presenti almeno due circuiti di autocontrollo, il circuito del sistema nervoso autonomo ed il circuito ormonale. Il sistema nervoso autonomo simpatico influenza direttamente quattro variabili principali: resistenza 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'incremento 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).



**FIGURA 21-14**  
**Innervazione autonoma del cuore.** I centri cardiaci del rombencefalo modificano il ritmo cardiaco attraverso l'innervazione vagale ed i nervi cardiaci.





# Nicotina

Tratto  
Gastrointestinale



*gangli parasimpatici*



*terminazioni colinergiche*

**ad ALTE dosi**



*tono*

*attività motoria*



*attività muscolature*

*•dell'intestino*

*•della vescica*

# Ghiandole Esocrine

a BASSE dosi  
ad ALTE dosi

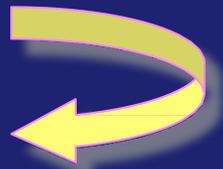


# Sistema Respiratorio

a BASSE dosi  
dosi TOSSICHE

↑  
stimolazione  
respiratoria  
↓  
depressione  
respiratoria

**paralisi della muscolatura respiratoria**



# Assorbimento

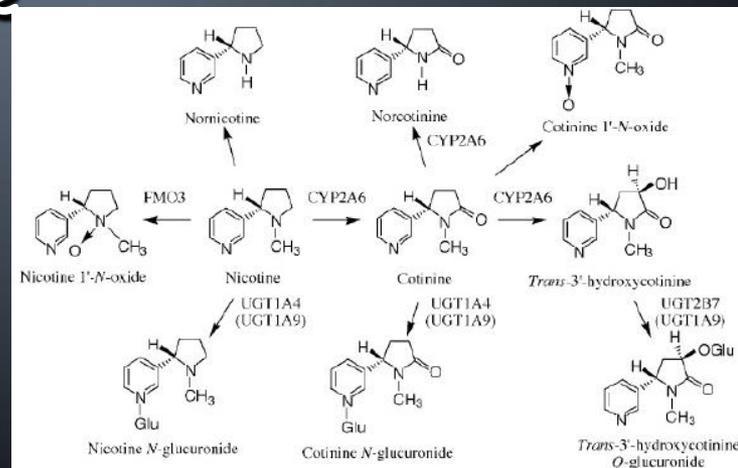
- Mucose della cavità orale
- Tratto gastrointestinale
- Supera la barriera ematoencefalica e placentare

# Metabolismo

a livello epatico  
renale  
polmonare

# Eliminazione

attraverso i reni



# Bloccanti Gangliari

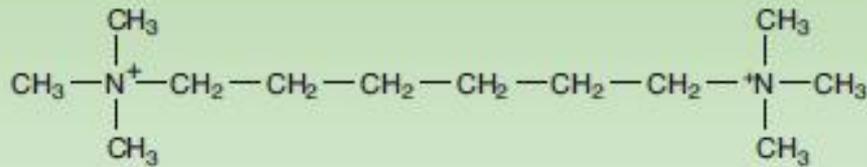
## TRIMETAANO

Non attivo per os

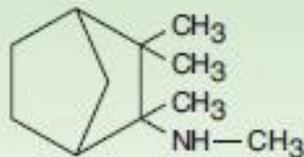
- Bloccante competitivo dei recettori nicotinici
- Somministrato per via endovenosa
- Durata d'azione di un paio di minuti
- Viene utilizzato, solo in caso di emergenza, per abbassare la pressione sanguigna

## MECAMILAMINA

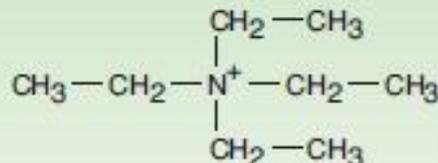
- Blocco competitivo dei gangli
- Ha una durata d'azione di 10 minuti circa.
- Somministrato anche per via orale.



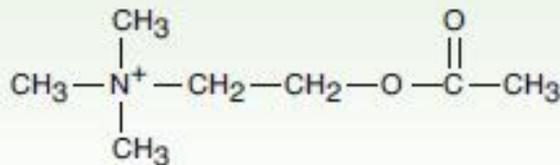
Esametonio



Mecamilamina



Tetraetilammonio



Acetilcolina

Figura 8-6. Alcuni farmaci ganglioplegici. L'acetilcolina è mostrata per confronto strutturale.

Tabella 8-2. Effetti dei bloccanti gangliari.

Organo	Effetti
SNC	Azioni antinicotiniche possono includere una riduzione del desiderio di nicotina e un miglioramento della sindrome di Tourette (solo la mecamilamina)
Occhio	Moderata midriasi e cicloplegia
Bronchi	Scarsi effetti; gli asmatici possono notare lieve broncodilatazione
Tratto GI	Motilità notevolmente ridotta; la costipazione può essere grave
Tratto GU	Ridotta contrattilità della vescica; incapacità all'erezione (blocco parasimpatico) ed all'eiaculazione (blocco simpatico)
Cuore	Leggera tachicardia e riduzione della forza e della gittata cardiache a riposo; blocco degli aumenti indotti da esercizio
Vasi	Riduzione del tono arteriolare e del tono venoso; riduzione dose dipendente della pressione sanguigna; l'ipotensione ortostatica è generalmente severa
Ghiandole esocrine	Riduzione della salivazione, della lacrimazione, della sudorazione, e della secrezione gastrica
Muscolo scheletrico	Nessun effetto significativo

# Bloccanti Gangliari

-Meccanismo d'azione-

Agisce inibendo l'attività post-sinaptica dell'Ach



Bloccano la trasmissione **SENZA**  
**PROMUOVERE UNA**  
**STIMOLAZIONE INIZIALE**

# Bloccanti Gangliari

## AZIONI FARMACOLOGICHE

IL GRADO DELL'IPOTENSIONE PRODOTTO DA UN FARMACO GANGLIOPLEGICO DIPENDE DALL'ENTITA' DEL TONO SIMPATICO PRESENTE AL MOMENTO DELLA SOMMINISTRAZIONE

# Bloccanti Gangliari

Usi terapeutici:

Un tempo venivano  
ampiamente utilizzati per la  
terapia ed il controllo  
dell'**IPERTENSIONE**

**poco selettivi**

Oggi, vengono  
utilizzati nel  
**TRATTAMENTO  
D'URGENZA DELLE  
CRISI  
IPERTENSIVE**

# Bloccanti Neuromuscolari

**meccanismo d'azione:**

**Antagonisti** (come i Bloccanti non depolarizzanti) o

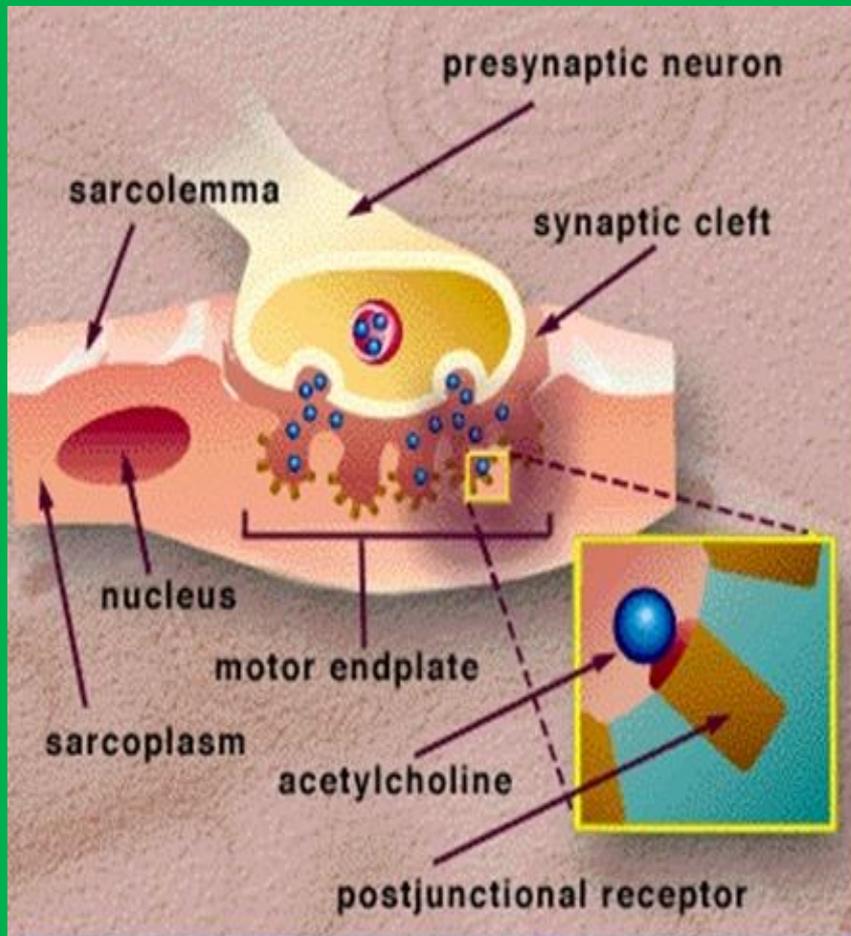
**Agonisti** (Bloccanti depolarizzanti) **Competitivi**

**siti d'azione:**

Bloccano la trasmissione colinergica tra le Terminazioni nervose Motorie e i recettori Nicotinici localizzati sulla Placca Neuromuscolare dei muscoli scheletrici



# LA PLACCA NEUROMUSCOLARE

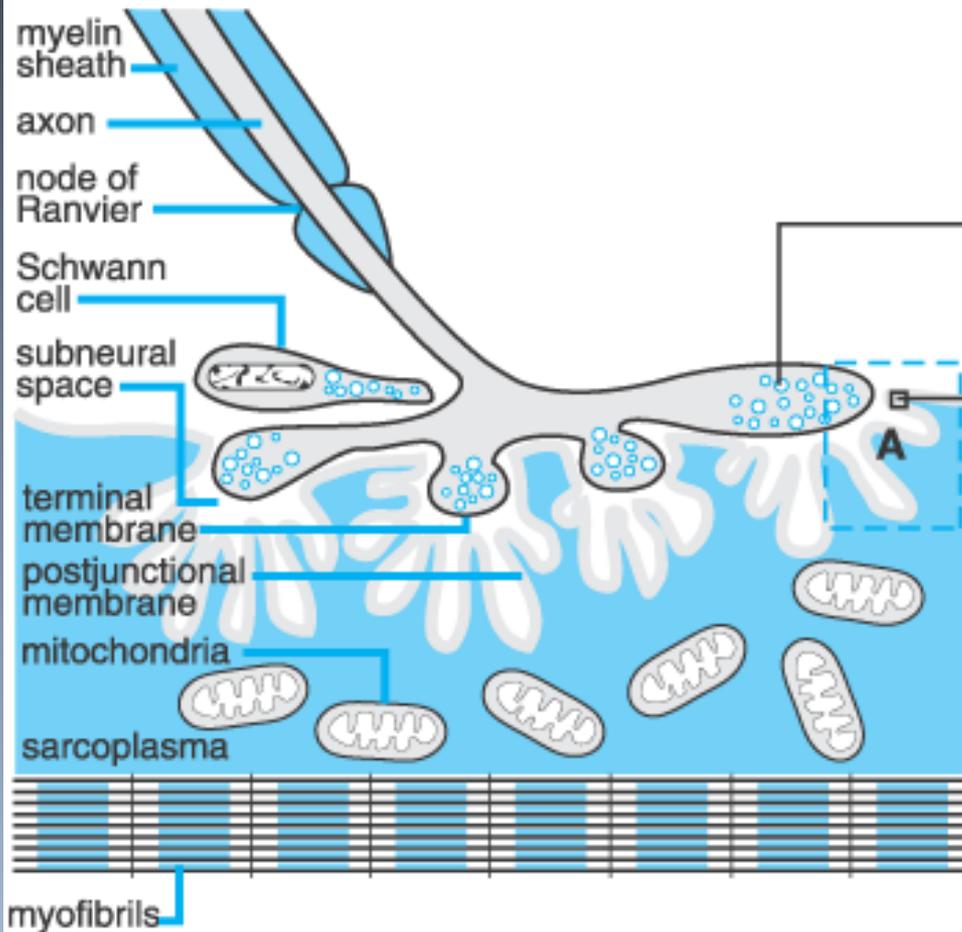


La parte terminale dell'assone (SINAPSI) è deputata alla produzione ed al rilascio di ACETILCOLINA.

La SINAPSI è separata dalla FIBRA MUSCOLARE da un VALLO SINAPTICO di ampiezza di 50 nm.

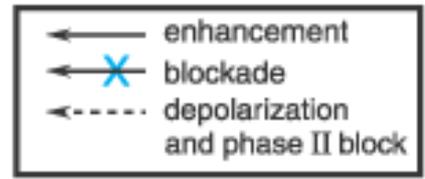
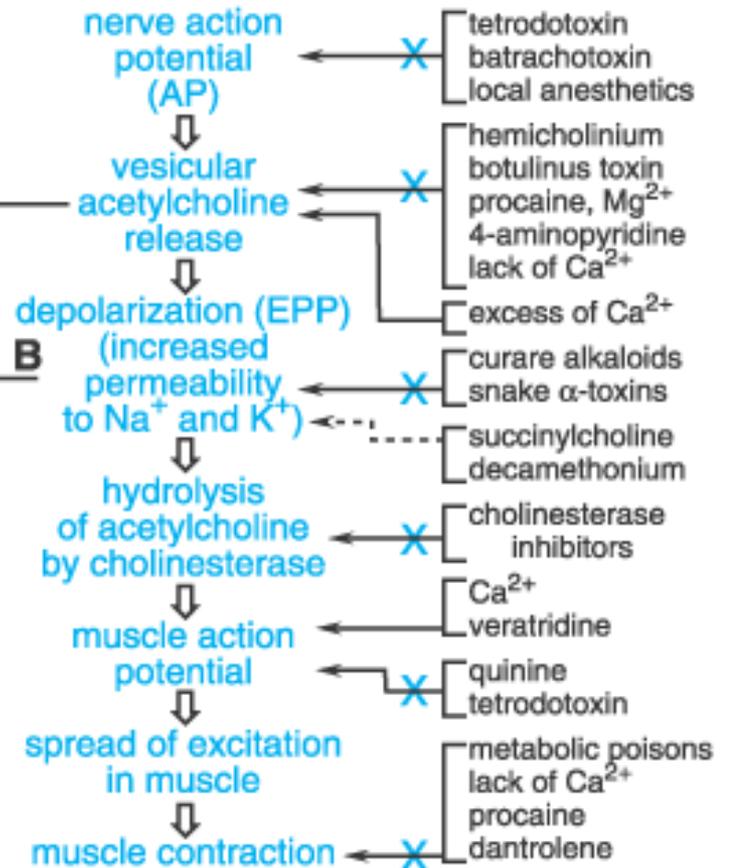
La PLACCA MUSCOLARE è una porzione della fibra muscolare in cui viene propagato l'impulso elettrico per la contrazione, in cui sono presenti i RECET. NICOTINICI ACETILCOLINERGICI

# ANATOMY of the Motor End Plate

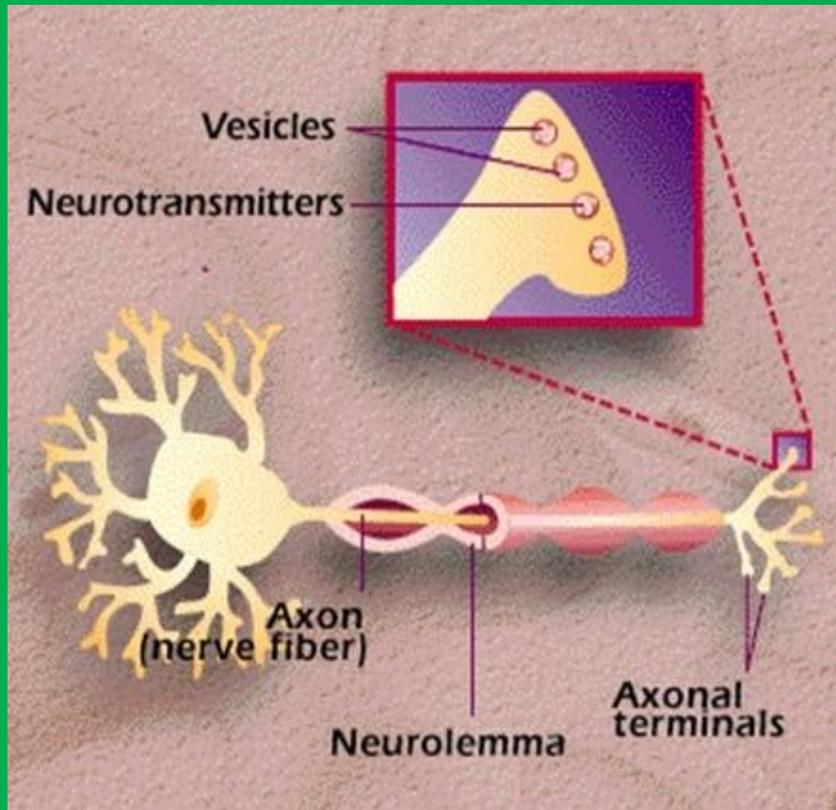


# PHYSIOLOGY

# PHARMACOLOGY



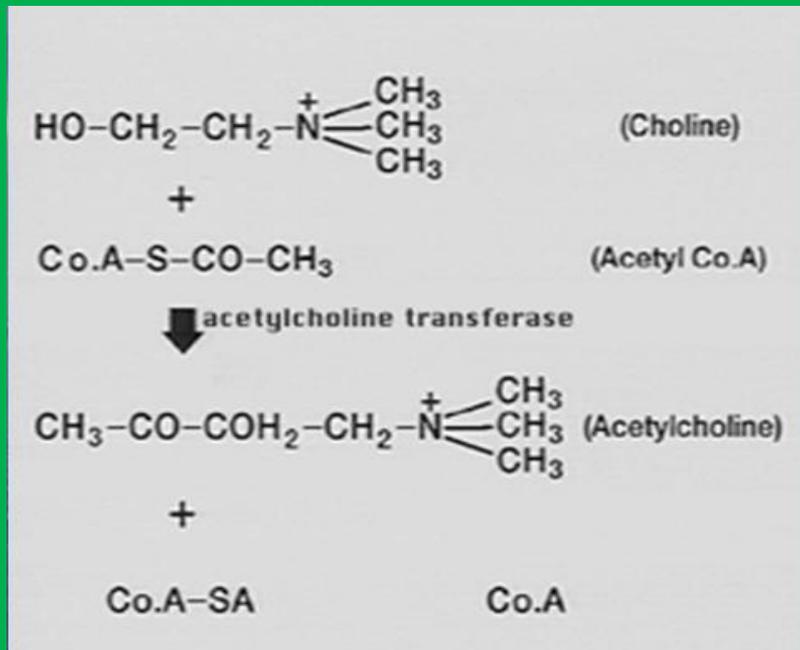
# EVENTI SINAPTICI



**POTENZIALE DI RIPOSO= -90 mV**

**POTENZIALE D'AZIONE=** apertura canali  $\text{Na}^+$  e depolarizzazione della membrana con  $\uparrow \text{Ca}^{++}$  intracitoplasmatico e liberazione dell'ACETILCOLINA contenuta nelle vescicole per fusione della loro membrana con quella cellulare e quindi rilascio nel vallo sinaptico di Ach.

# EVENTI SINAPTICI



## ACETILCOLINA

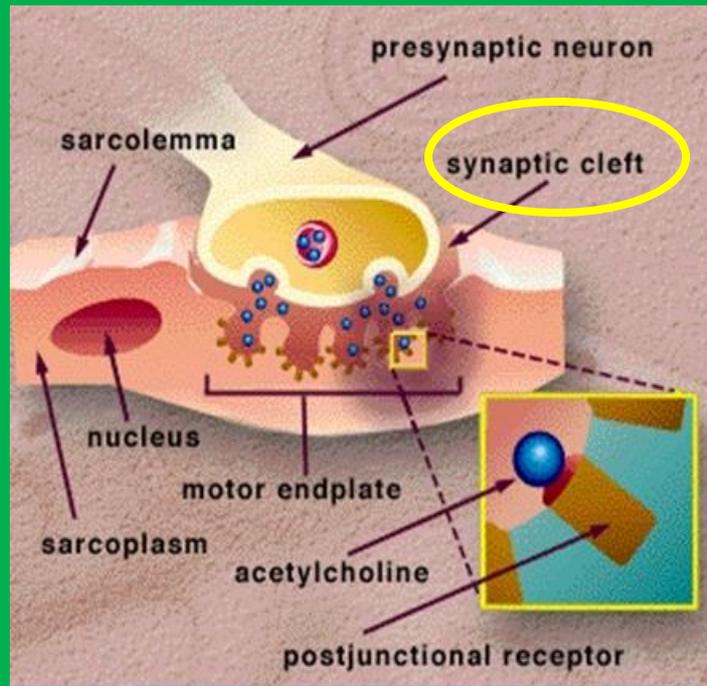
Sintetizzata dalla COLINA+ CoA

Contenuta in vescicole(5000-10000 molecole di Ach ogni vescicola)

Viene liberata in QUANTA

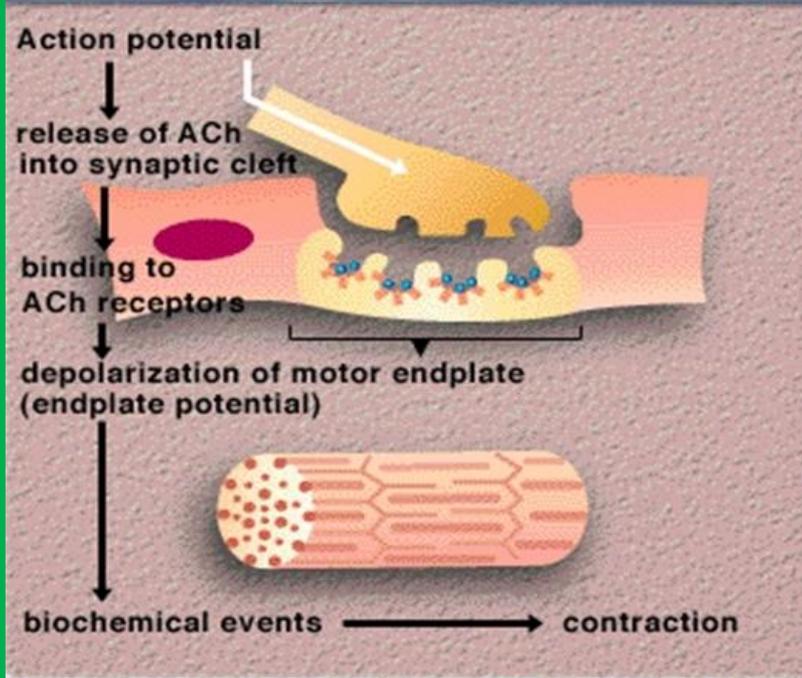
Ogni PdA si liberano 200-400 quanta di Ach che rappresenta il 0.2-0.5% delle vescicole presenti all'interno della terminazione dell'assone. Questo meccanismo è di sicurezza per assicurare la liberazione di Ach nella contrazione sostenuta.

# EVENTI VALLO SINAPTICO



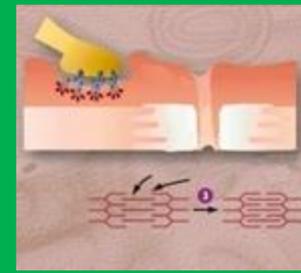
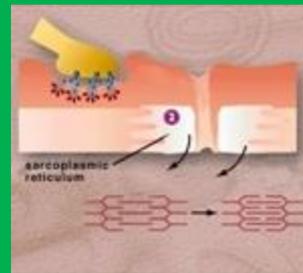
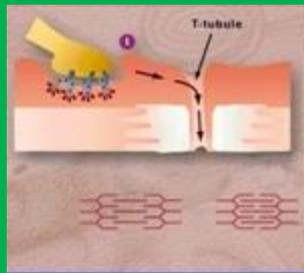
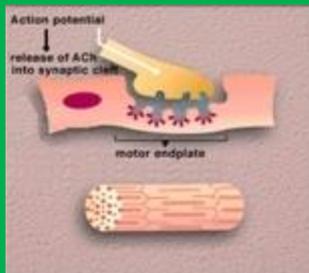
All'interno del vallo sinaptico si trova una membrana basale sulla quale si trova adeso l'enzima **ACETICOLINESTERASI**. Tale enzima è prodotto dai miotubuli delle cellule nevrone. Idrolizza rapidamente la molecola di acetilcolina. I prodotti di degradazione vengono riassorbiti dalle terminazioni nervose e riutilizzati per la sintesi dell'ACh.

# EVENTI MUSCOLARI



Il legame dell'ACh con il recettore nicotino post-sinaptico determina l'insorgenza di depolarizzazione della placca motrice con conseguente e progressiva depolarizzazione della fibra muscolare striata anche per attivazione dei canali  $\text{Na}^+$  voltaggio dipendente localizzati al di fuori della placca motrice;

questo determina mobilizzazione del  $\text{Ca}^{++}$  dai tubuli T e dal reticolo sarcoplasmatico e conseguente contrazione per legame del  $\text{Ca}^{++}$  con le proteine contrattili muscolari (actina, miosina....)



# I MIORILASSANTI

Farmaci che agiscono sul recettore **COLINERGICO NICOTINICO** a livello della giunzione neuromuscolare.

# I MIORILASSANTI: LA STORIA.....I

**CURARO:** termine generico per indicare veleni da freccia usati originariamente nel Sud America dagli indiani per uccidere animali selvatici. La morte avviene per paralisi della muscolatura scheletrica.

Nel XVI secolo Sir Walter Raleigh ed altri esploratori botanici portarono campioni del composto in Europa.

La fonte botanica del curaro è rappresentata da diverse specie di *Strychnos* provenienti dall'Amazzonia centrale (1805 da studi pionieristici dell'esploratore-scienziato von Humboldt)

# I MIORILASSANTI: LA STORIA.....II

1856 Claude Bernard lo utilizzò per descrivere la trasmissione neuromuscolare.

1932 utilizzo moderno del curaro: West impiegò frazioni purificate per il trattamento del TETANO e di PATOLOGIE SPASTICHE.

1940 Gill eseguì studi di caratterizzazione chimica e farmacologica.

1942 GRIFFITH & JOHNSON usarono per la prima volta il curaro come MIORILASSANTE in ANESTESIA

# ....PERCHE' IL CURARO IN ANESTESIA...

**Migliora le condizioni di intubazione oro-tracheale**

**Determina miorisoluzione dei muscoli respiratori con conseguente possibilità di ventilazione a pressione positiva**

**Facilita l'accesso chirurgico alla cavità addominale per rilasciamento della muscolatura striata della parete addominale**

# CLASSIFICAZIONE

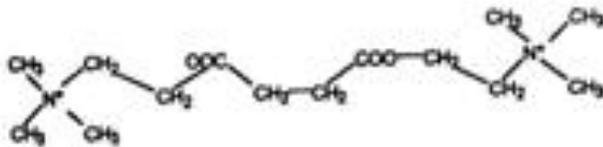
Si dividono in

**AGONISTI = DEPOLARIZZANTI**

**ANTAGONISTI = NON DEPOLARIZZANTI**

# DEPOLARIZZANTI

## SUCCINILCOLINA



succinylcholine

**1951**

2 molecole di ACh legate con legame estereo

Depolarizza la placca motrice per legame AGONISTA con i recettori nicotinici. (simula il neurotrasmettitore endogeno)

Non idrolizzabile dalle acetilcolinesterasi del vallo sinaptico  
Scissa dalle colinesterasi plasmatiche

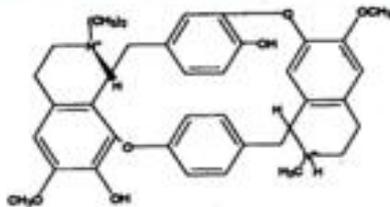
Rapido onset

Breve durata

EFFETTI COLLATERALI: mialgie,  
stimolazione vagale,  $K^+$ ,  $\uparrow$  PIC,  $\uparrow$

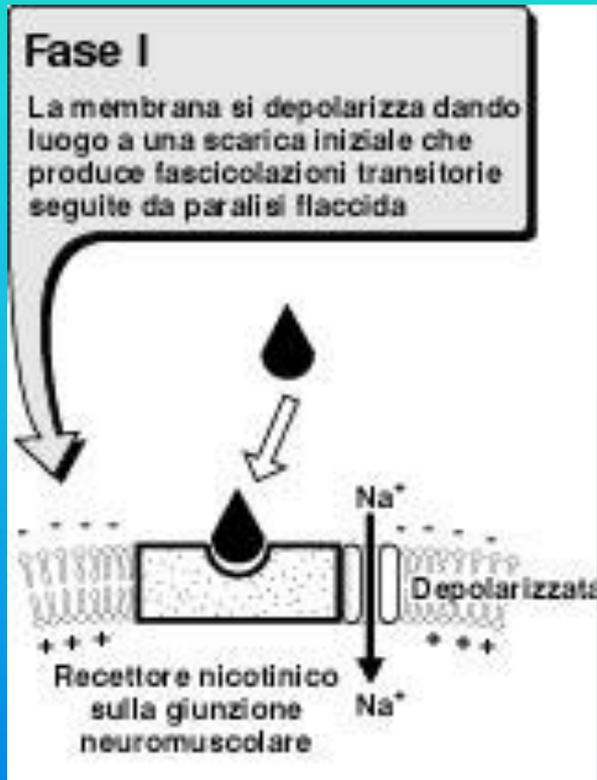
$\uparrow$  pressione intragastrica

## D-TUBOCURARINA



d-tubocurarine

# Meccanismo d'azione dei bloccanti muscolari depolarizzanti



# Bloccanti Neuromuscolari

-Meccanismo d'azione-

## BLOCCANTI NON DEPOLARIZZANTI

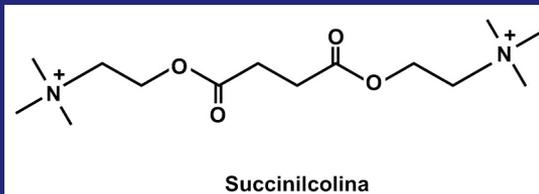
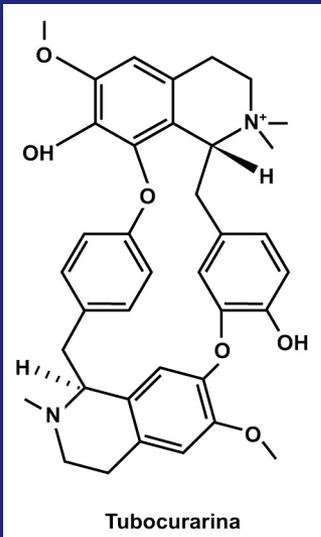
- Tubocurarina
- Pancuronio
- Gallamina

*Competono con l'  
Ach per il recettore  
nicotino  
COMPETITIVI*

## BLOCCANTI DEPOLARIZZANTI

- Succinilcolina

*Si legano al recettore  
nicotino, come  
l'Ach, depolarizzando la  
giunzione*



# Bloccanti Neuromuscolari

-Competitivi non depolarizzanti-

a BASSE dosi:

Si combinano con il recettore nicotino impedendo il legame dell'Ach



Impediscono la depolarizzazione della membrana delle cellule muscolari, **inibendo la contrazione del muscolo**

Somministrazione di inibitori delle AchE come la **Neostigmina** ←  
l'Edrofonio

# Bloccanti Neuromuscolari

-Competitivi non depolarizzanti-

ad ALTE dosi:

Bloccano i canali ionici  
della PLACCA  
NEUROMUSCOLARE



Riduce la capacità degli  
inibitori delle AchE di  
antagonizzare il loro  
effetto

# BLOCCANTI NON DEPOLARIZZANTI

## TUBOCURARINA

### Paralisi muscolare

- Muscoli del viso
  - Muscoli dell'occhio
  
  - Muscolatura degli Arti
  - Muscoli del Collo
  - Muscoli del Tronco
  - Muscoli Intercostali
  - Diaframma
- 

### Altri Effetti:

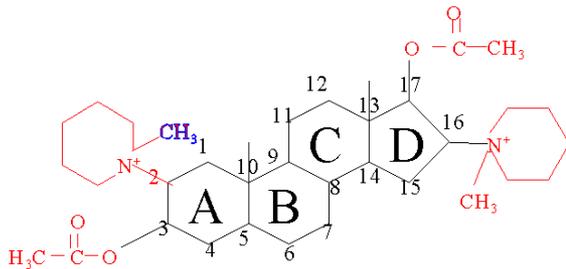
Brusca diminuzione della  
**pressione sanguigna**  
causata dalla liberazione  
d'Istamina



- **Broncocostrizione**
- **Reazioni cutanee**

# BLOCCANTI NON DEPOLARIZZANTI (Competitivi)

## PANCURONIO

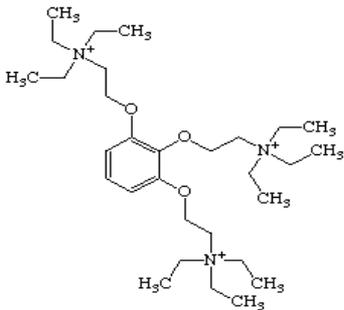


Non provoca liberazione di istamina

Ha una durata d'azione molto simile a quella della Tubocurarina

rispetto alla quale è 5 volte più potente

## GALLAMINA



Non provoca liberazione d'Istamina e anche la sua durata d'azione è molto simile a quella della Tubocurarina

# BLOCCANTI NON DEPOLARIZZANTI (Competitivi)

## Farmacocinetica:

Somministrati per via parenterale, in quanto per via orale non vengono ben assorbiti.

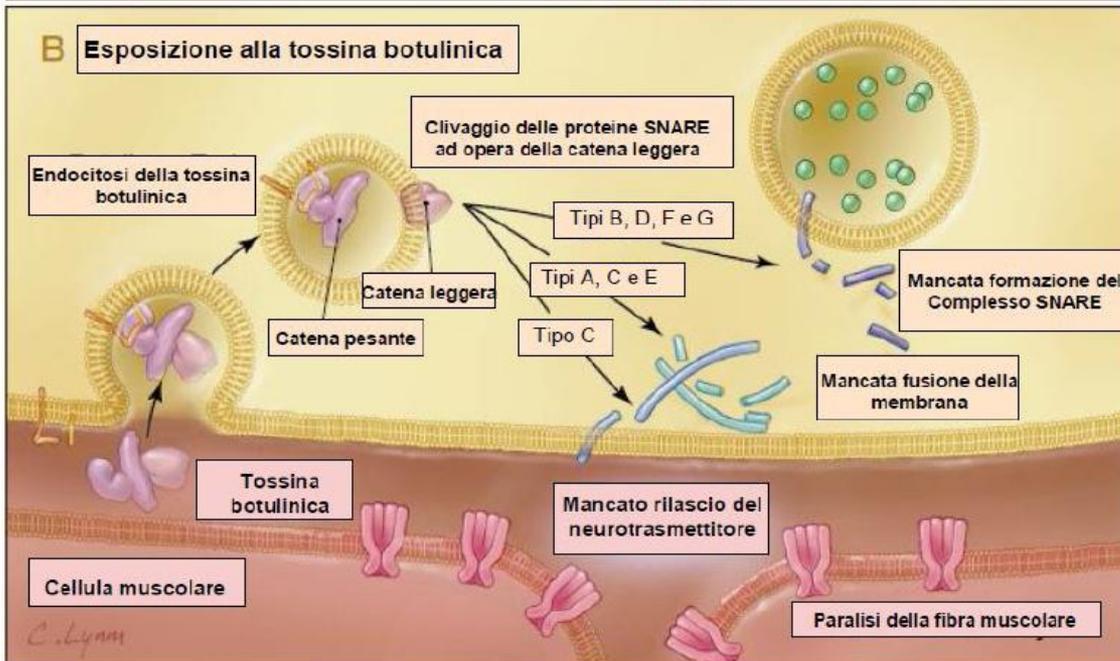
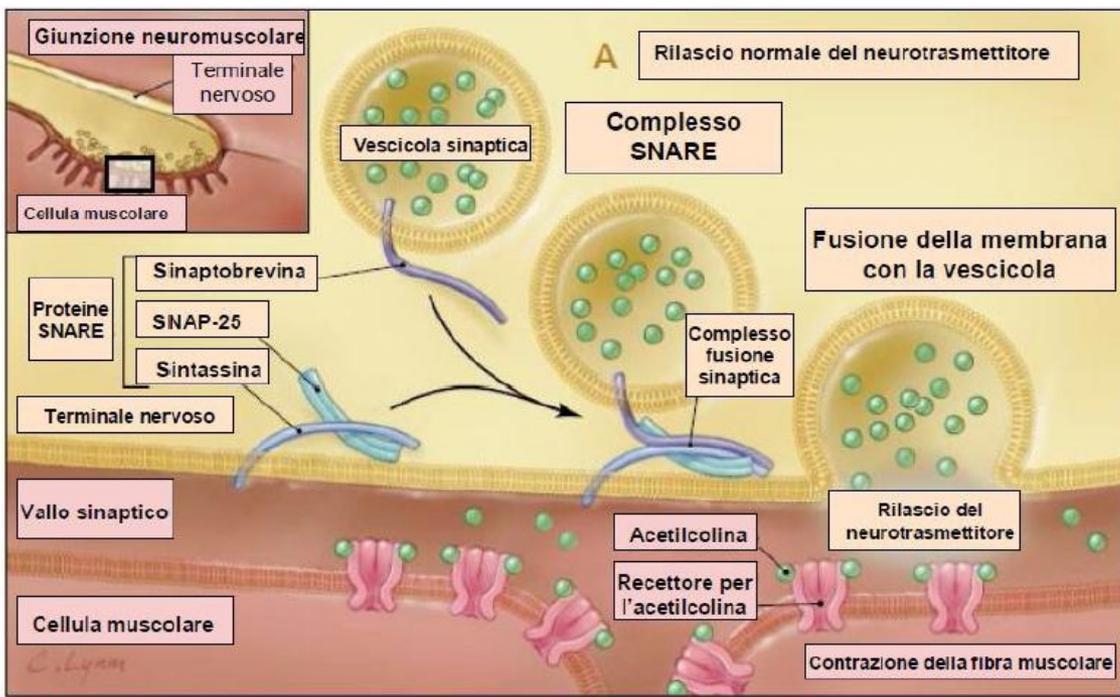
Non vengono metabolizzati; secreti immutati attraverso le urine.

La maggior parte ha una durata d'azione che varia da 30 min a 2 ore.

Usi Terapeutici: Miorilassamento nell'anestesia generale

Effetti indesiderati: La Tubocurarina può provocare broncocostrizione

# TOSSINA botulinica



Le proteine SNARE rilevanti per la escitosi regolata sono:

- la synaptobrevin/VAMP (localizzata sulla membrana vescicolare),
- la syntaxin-1 e la SNAP-25 (entrambe localizzate sulla membrana plasmatica) che insieme formano un complesso proteico chiamato complesso SNARE.

Nella zona attiva presinaptica, l'aumento di calcio dovuto all'influsso di calcio attraverso VDCC, riconosciuto dalla synaptotagmin in qualità di sensore del calcio, costituisce il segnale che dà il via alla fusione delle vescicole sinaptiche. La fusione è guidata dal progressivo ancoraggio tra di loro delle proteine SNARE vescicolari e di membrana. La formazione del complesso SNARE rappresenta uno stadio cruciale nel processo di neurotrasmissione.

La catena leggera della tossina botulinica è un enzima proteasi che attacca una delle proteine (la SNAP-25, la syntaxina o la sinaptobrevina) della giunzione neuromuscolare.