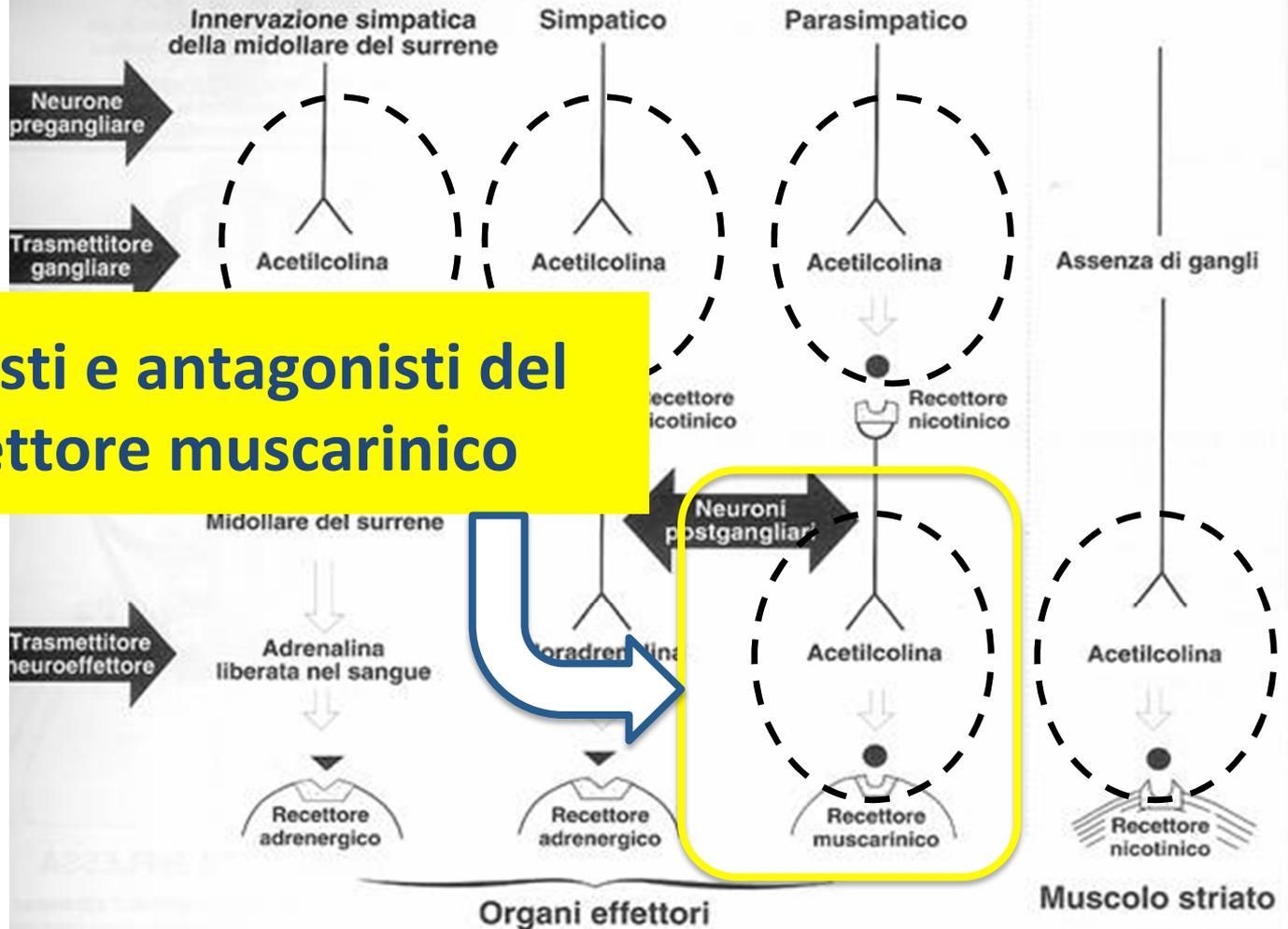


# Agonisti e antagonisti del recettore muscarinico

- Le attività dell'ACh e dei farmaci correlati a livello dei siti effettori del SNA sono definite azioni muscariniche
- I recettori colinergici muscarinici nel sistema nervoso periferico si trovano:
  - Sulle cellule effettrici del SNA innervate dai nervi post-gangliari parasimpatici
  - Nei gangli autonomi e nelle midollare del surrene (modulano l'azione nicotinic)
  - In alcune cellule (es. cellule endoteliali dei vasi)
  - Inoltre nel SNC (ippocampo, corteccia, talamo)

## AUTONOMO

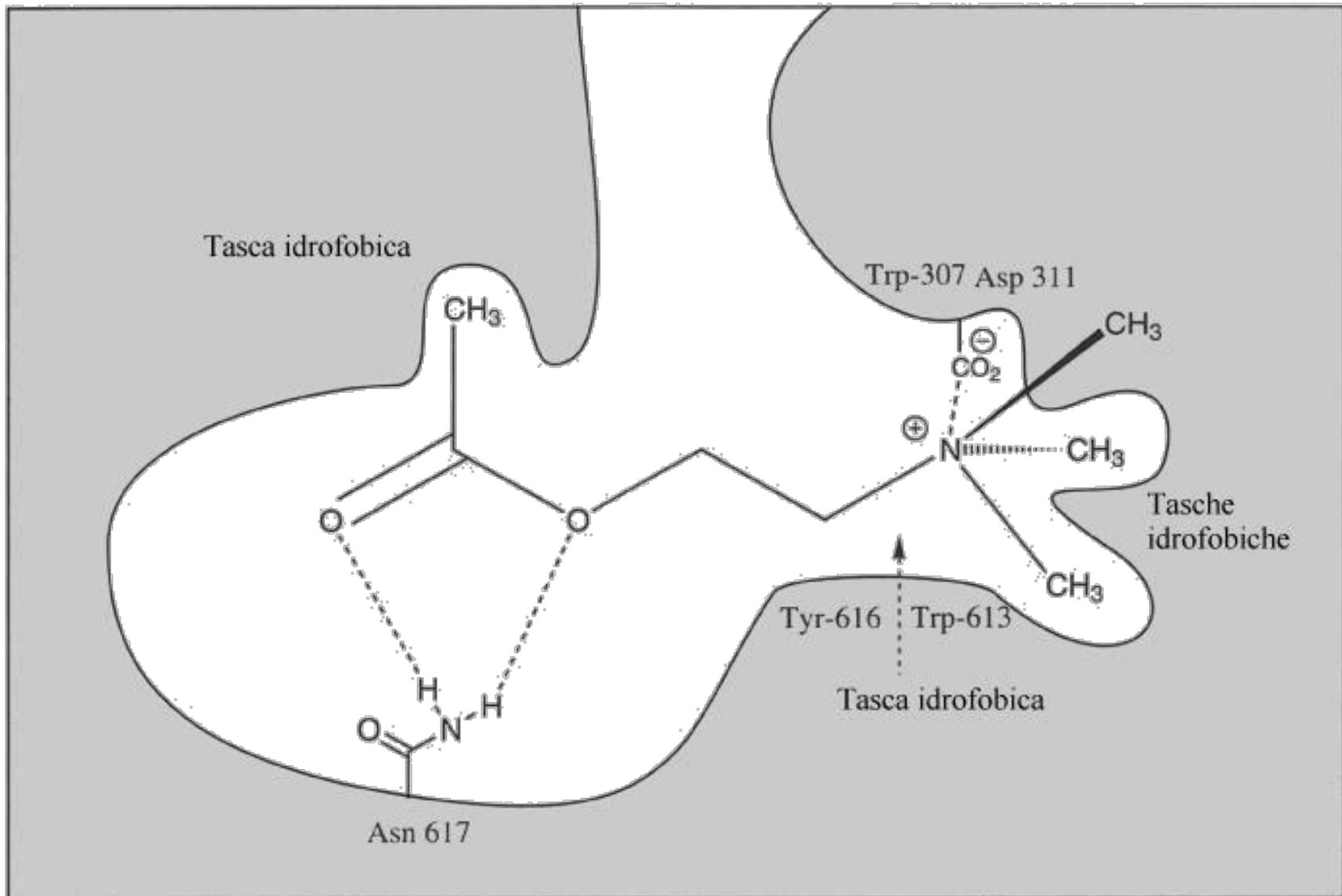
## SOMATICO

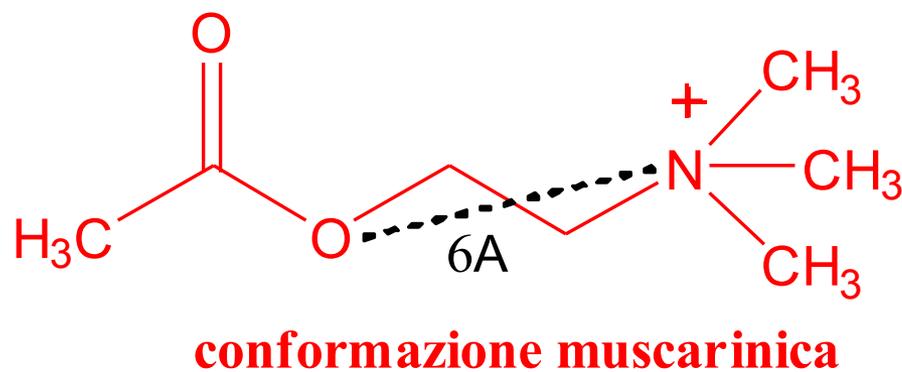
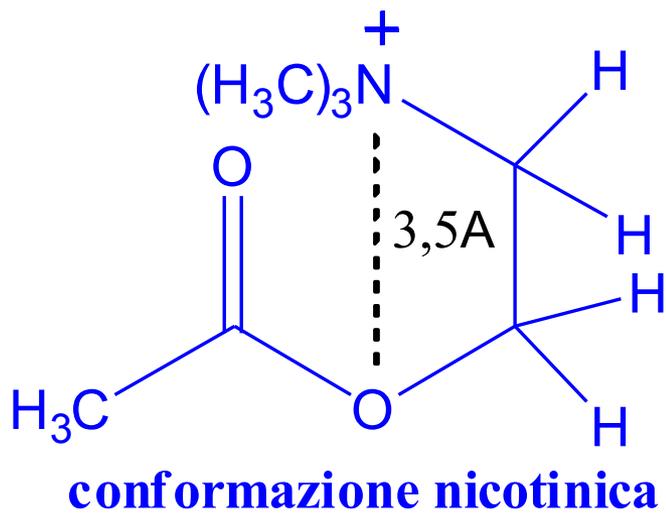


**Agonisti e antagonisti del recettore muscarinico**

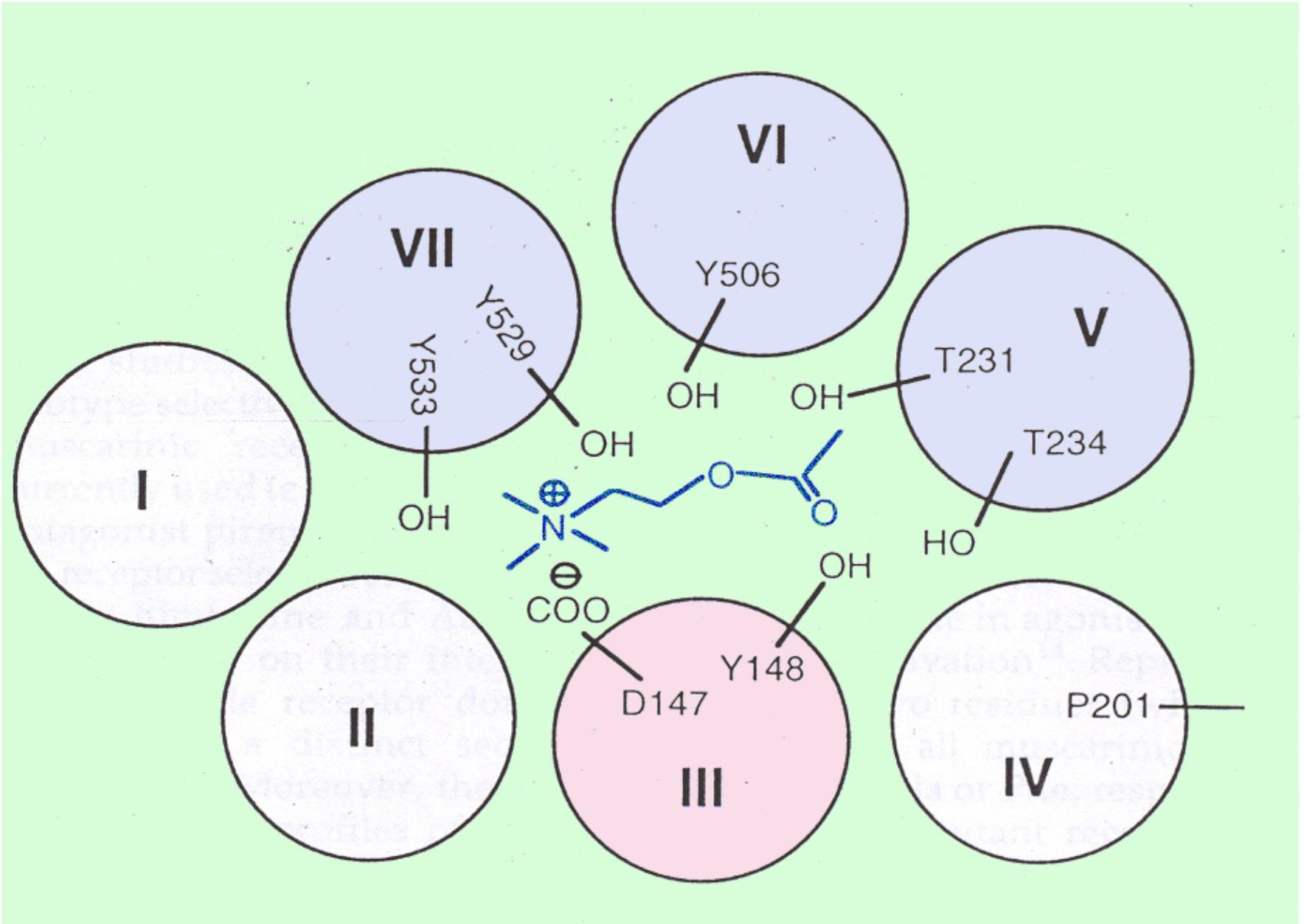
# Agonisti e antagonisti del recettore muscarinico

- Il sito di legame ortosterico per gli agonisti e antagonisti muscarinici è altamente conservato nei diversi sottotipi di recettori; esso è costituito da una tasca situata in profondità nella membrana, formata da catene di amminoacidi conservati localizzate su alcune delle sette eliche transmembrana del recettore
- I recettori muscarinici posseggono uno o più siti di legame allosterici in regioni amminoacidiche con elevato grado di variazione della sequenza:
  - Modulatori allosterici positivi (PAM)
  - Modulatori allosterici negativi (NAM)





# Recettore muscarinico $M_3$



# Effetti farmacologici dell'ACh

## - sistema cardiovascolare -

- **Vasodilatazione** (recettori  $M_3$  su cellule endotelio vascolare o vasocostrizione su cellule della muscolature liscia vascolare sottostanti)
- **Diminuzione della frequenza cardiaca** (effetto cronotropo negativo, recettori  $M_2$ )
- **Riduzione della velocità di conduzione** nel nodo AV (effetto dromotropo negativo, recettori  $M_2$ )
- **Diminuzione della forza di contrazione** cardiaca (effetto inotropo negativo, recettori  $M_2$ )

# Effetti farmacologici dell'Ach

- **Tratto respiratorio** (recettori  $M_3$ )
  - Broncocostrizione
  - Aumento secrezione tracheobronchiale
- **Tratto urinario** (recettori  $M_3 > M_2$ )
  - Contrazione muscolo detrusore della vescica
- **Tratto GI** (recettori  $M_3, M_2$ )
  - Aumento contrazione
  - Aumento attività secretoria

# Effetti farmacologici dell'Ach

- **Effetti secretori** (recettori  $M_3$ )
  - Stimola secrezione di ghiandole lacrimali, nasofaringee, salivari, sudoripare
- **Occhio** (recettori  $M_3$ )
  - Contrazione muscolo sfintere della pupilla (miosi)
  - Contrazione del muscolo ciliare (accomodazione per la visione ravvicinata)
- **Effetti sul SNC** (recettori  $M_1$ -  $M_5$ )
  - Stimolazione corticale
  - Funzione cognitiva
  - Controllo motorio
  - Regolazione appetito
  - Percezione stimoli nocicettivi

Sottotipo recettoriale	M <sub>1</sub> ("neurale")	M <sub>2</sub> ("cardiaco")	M <sub>3</sub> ("ghiandolare /muscolo liscio")	M <sub>4</sub>	M <sub>5</sub>
<b>Localizzazioni principali</b>	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.
<b>Risposte cellulari</b>	↑ IP <sub>3</sub> , DAG. Depolarizzazione Eccitazione (EPSP lento) ↑ conduttanza K <sup>+</sup>	↓ Inibizione AMP <sub>c</sub> ↓ Conduttanza Ca <sup>2+</sup> ↑ Conduttanza K <sup>+</sup>	↑ Stimolazione IP <sub>3</sub> ↑ [Ca <sup>2+</sup> ] <sub>i</sub>	Come M <sub>2</sub>	Come M <sub>3</sub>
<b>Risposte funzionali</b>	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
<b>Agonisti</b> (non selettivi, eccetto quelli in corsivo)	ACh Carbacolo Oxotremorina <i>McNA343</i>	Come M <sub>1</sub>	Come M <sub>1</sub>	Come M <sub>1</sub>	Come M <sub>1</sub>
<b>Antagonisti</b> (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

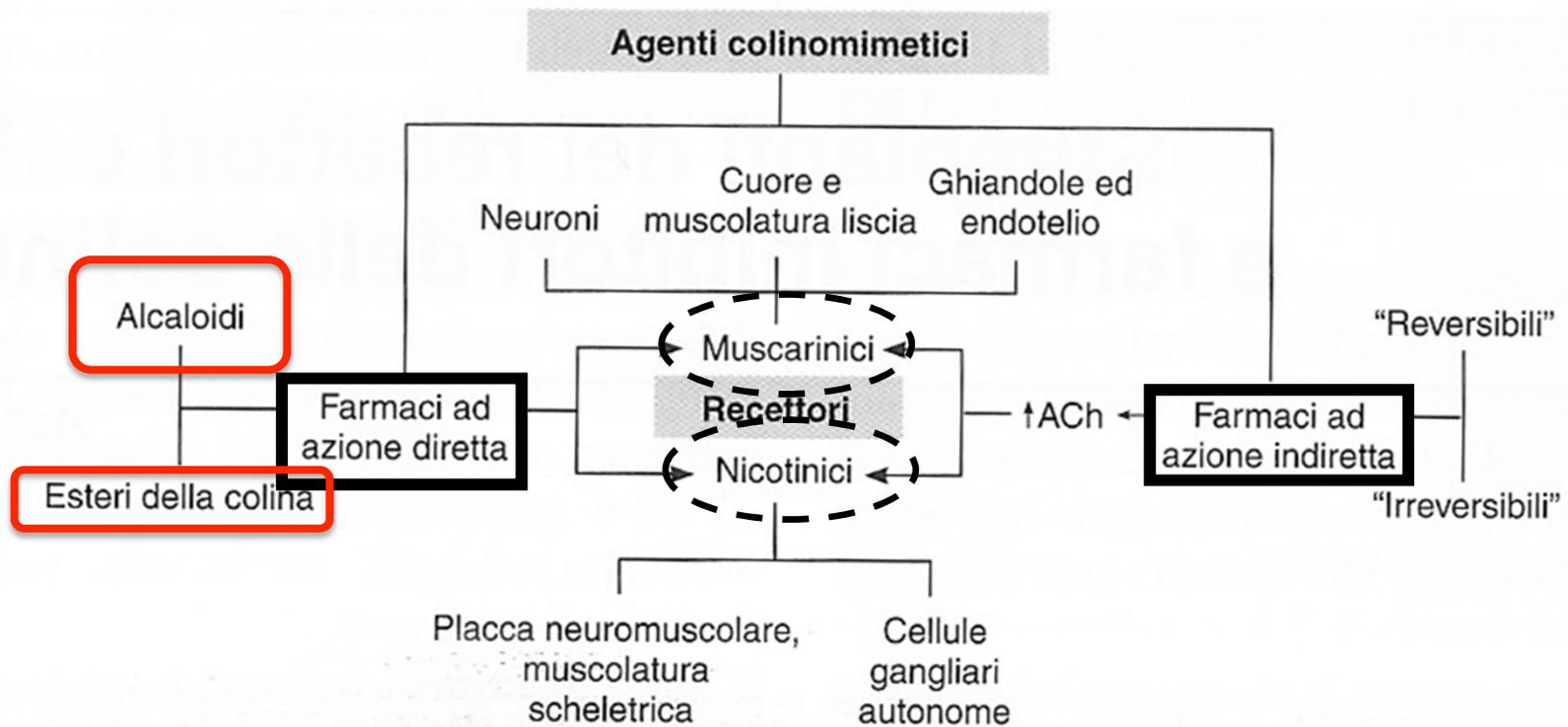


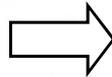
Figura 7-1. I principali gruppi di farmaci che attivano i recettori colinergici, recettori e tessuti bersaglio.

# PARASIMPATICOMIMETICI

## AGONISTI COLINERGICI

### AD AZIONE DIRETTA

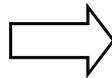
- *Acetilcolina*
- *Betanecolo*
- *Carbacolo*
- *Pilocarpina*



Riproducono gli effetti dell'Ach legandosi ai colinocettori

### AD AZIONE INDIRETTA (anticolinesterasici reversibili)

- *Edrofonio*
- *Fisostigmina*
- *Neostigmina*
- *Piridostigmina*



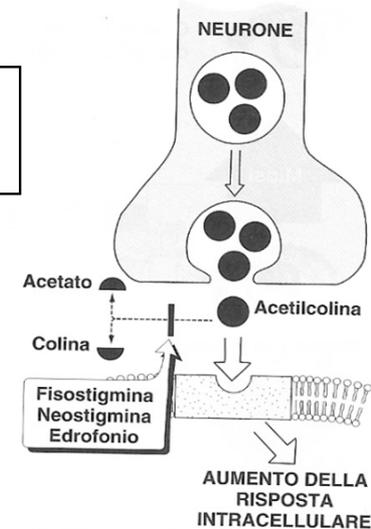
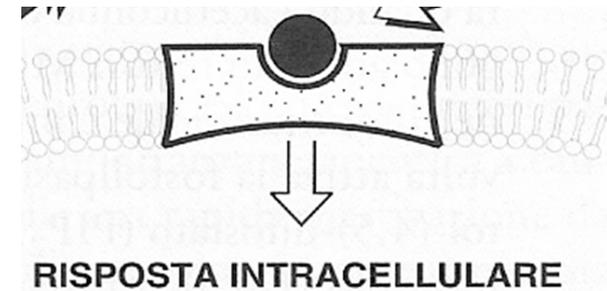
Prolungano la durata di vita dell'Ach

### AD AZIONE INDIRETTA (anticolinesterasici irreversibili)

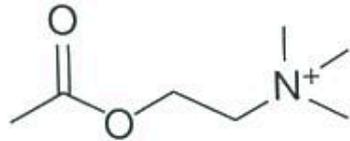
- *Ecotiofato*
- *Isoflurofato*

### RIATTIVAZIONE DELLA ACETILCOLINESTERASI

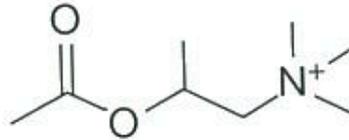
- *Pralidossima*



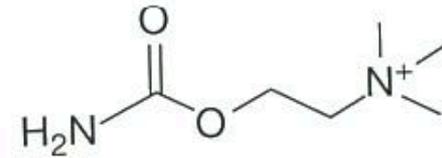
# Colinomimetici ad azione diretta



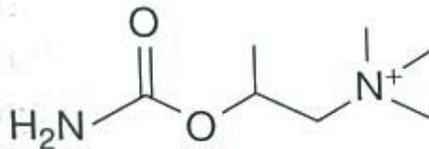
ACETILCOLINA



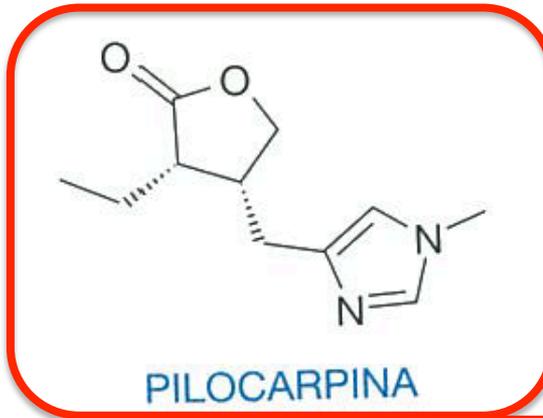
METACOLINA



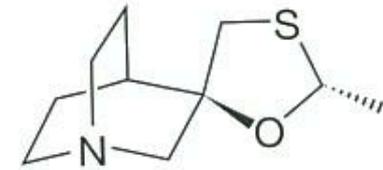
CARBACOLO



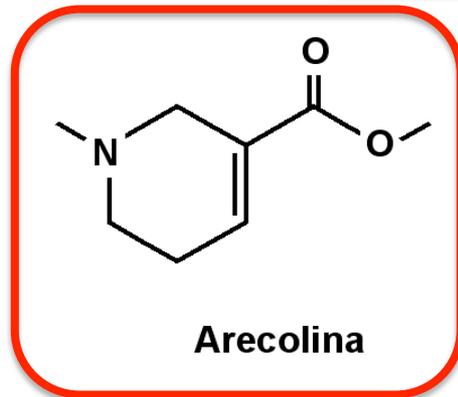
BETANECOLO



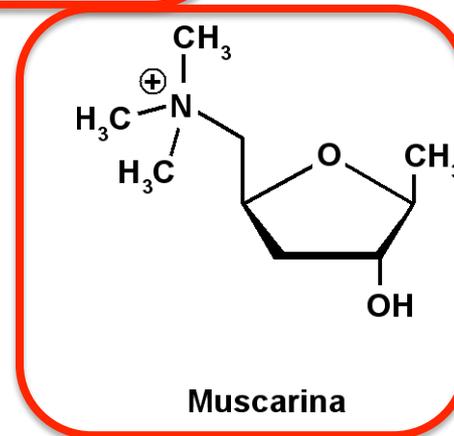
PILOCARPINA



CEVIMELINA

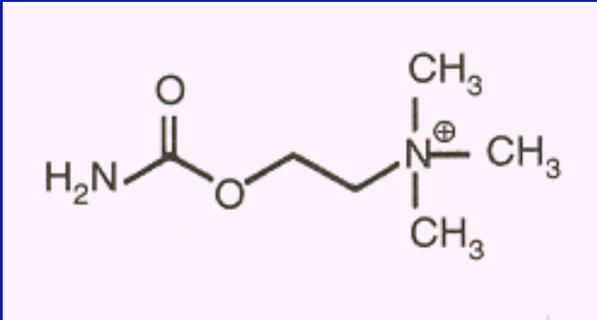


Arecolina



Muscarina

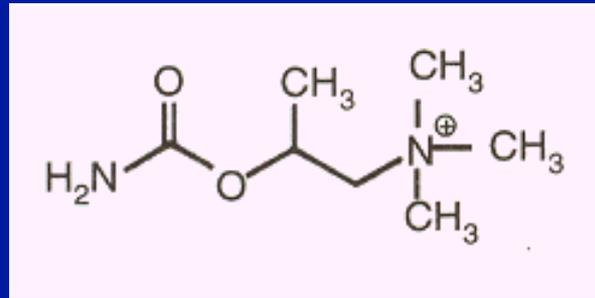
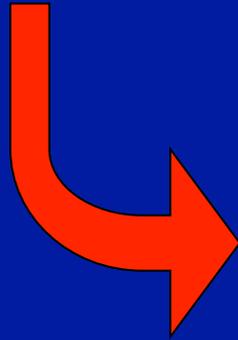
# Esteri quaternari della colina



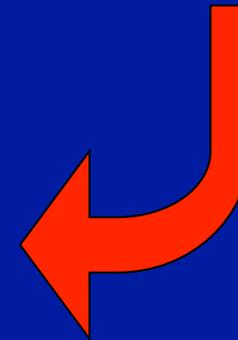
Carbacolo



Metacolina

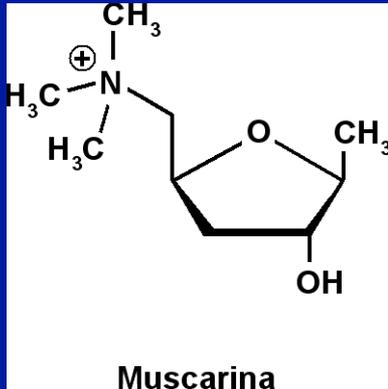


Betanecolo



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

# ALCALOIDI NATURALI

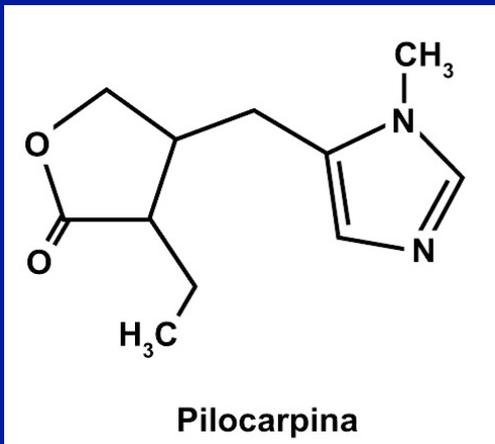


• MUSCARINA

*(Amanita muscaria)*



# ALCALOIDI NATURALI



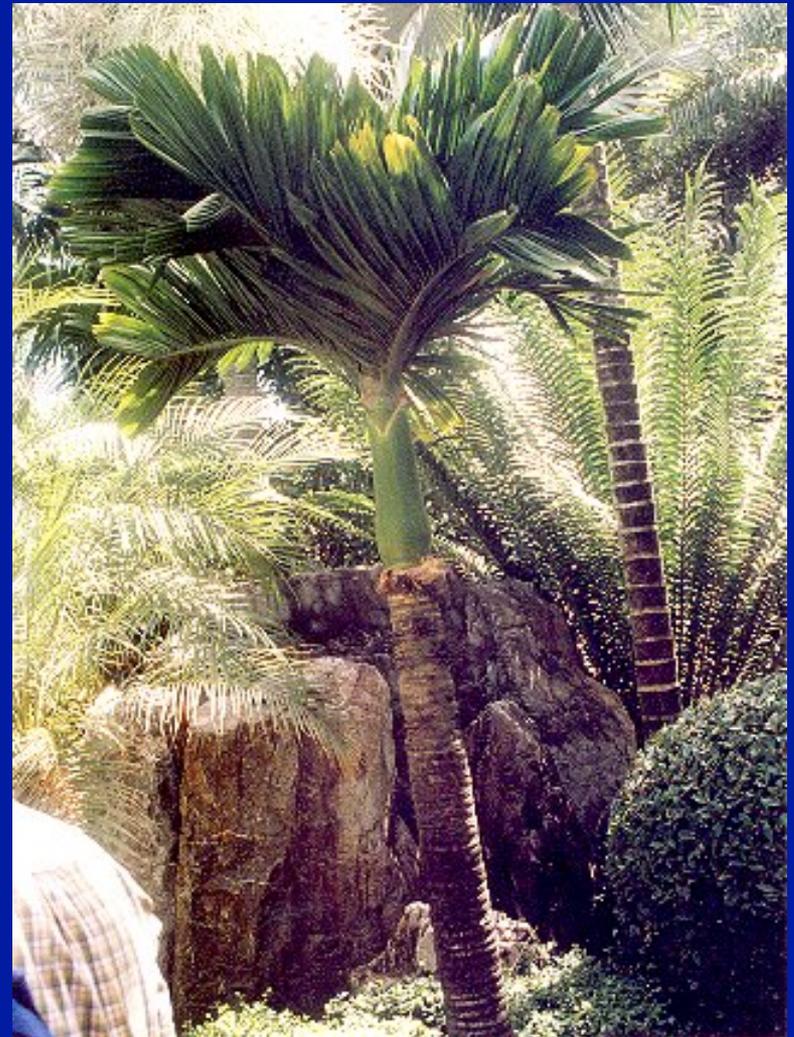
• PILOCARPINA

(*Pilocarpus jaborandi*)

# ALCALOIDI NATURALI

- ARECOLINA

*(Areca catechu)*



---

## Alcune proprietà farmacologiche degli esteri della colina e degli alcaloidi naturali

---

### Attività Muscarinica

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

---

# ADME

- Muscarina ed esteri della colina sono **ammine quaternarie**:
  - Scarso assorbimento per os
  - Limitato attraversamento BEE
- Pilocarpina ed arecolina sono **ammine terziarie**:
  - Facilmente assorbite per os
  - Attraversano la BEE
- Tutti escreti principalmente per via renale

# USI TERAPEUTICI

**Carbacolo (sol. 0.01-3%):**

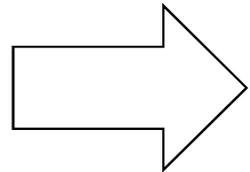
**Miotico (Mioticol®)**

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

**Pilocarpina:**

**Dropilton®**

**~ Terapia locale del glaucoma - Xerostomia**



**Betanecolo (*non in Italia*):**

**~ Ileo paralitico postoperatorio e ritenzione urinaria**

**Metacolina: Test iper-reattività bronchiale**

## II TEST ALLA METACOLINA

E' usato per studiare la reattività bronchiale.

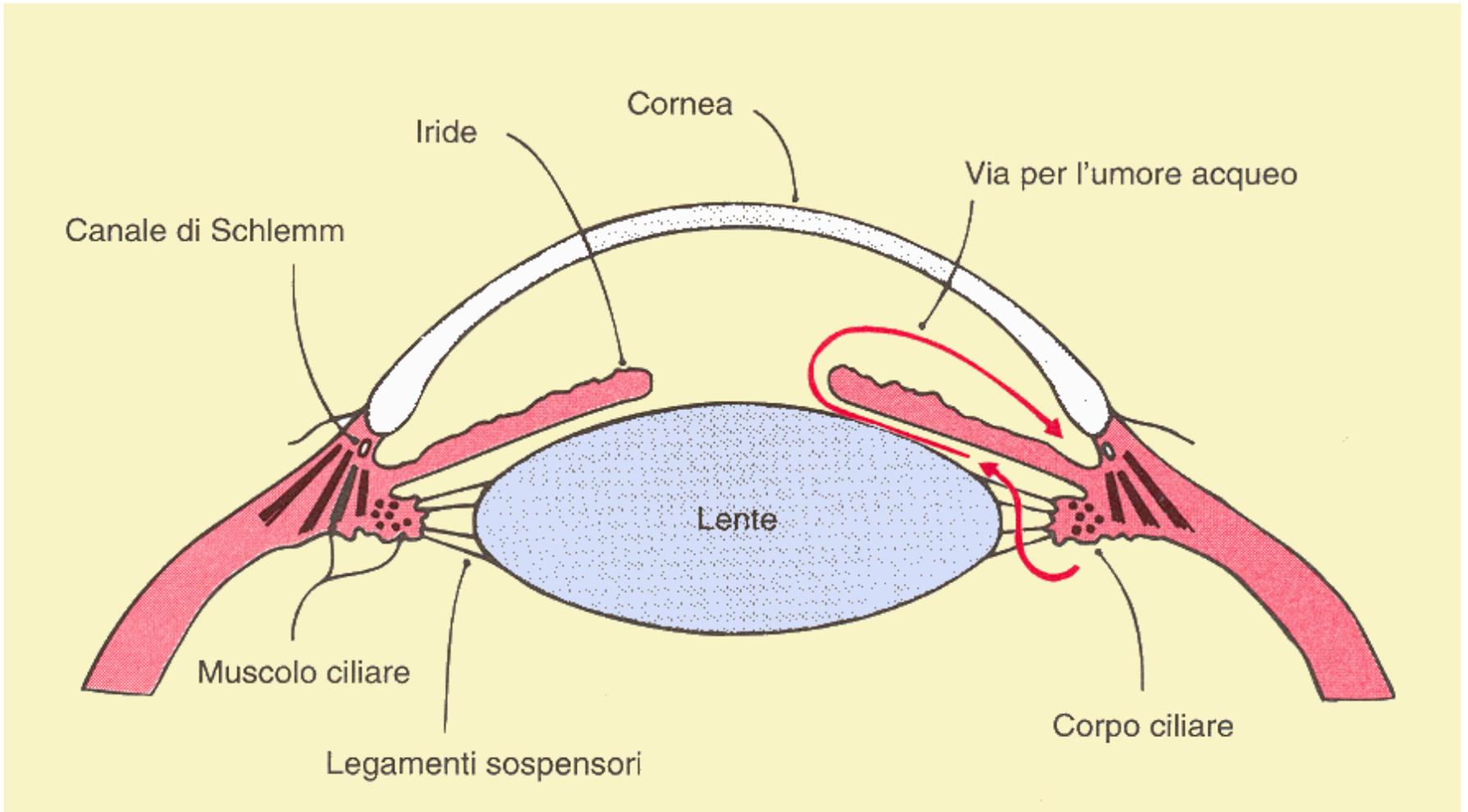
Una esagerata reattività bronchiale, chiamata **IPERREATTIVITA'** è una risposta esagerata, per cui le vie aeree tendono a chiudersi con eccessiva facilità in risposta a vari stimoli sia interni all'organismo (emozioni), che provenienti dall'esterno (allergeni, aria fredda e umida, infezioni virali).

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

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

# AGONISTI MUSCARINICI

## USI TERAPEUTICI



# GLAUCOMA - PILOCARPINA

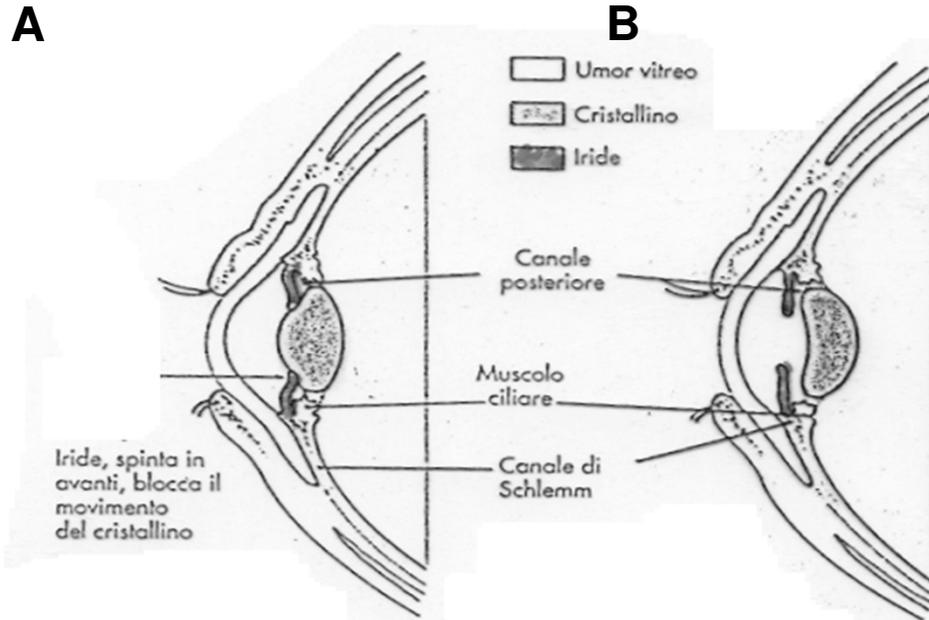


FIGURA 9.7 Trattamento del glaucoma con agonisti colinergici o inibitori della colinesterasi. A, Prima dell'applicazione del farmaco. B, Dopo l'applicazione del farmaco.

## 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)

# Controindicazioni all'uso degli agonisti muscarinici

- Asma
- Broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO)
- Ostruzione del tratto urinario o GI
- Ulcera peptica
- Malattie cardiovascolari accompagnate da bradicardia
- Ipotensione
  
- Tossicologia: esagerazione degli effetti parasimpatico-mimetici
- Trattamento con dosi parenterali di atropina accompagnato da misure per sostenere la respirazione e la circolazione e contrastare l'edema polmonare.

# Effetti Indesiderati

In seguito a somministrazione sistemica determinano:

**sudorazione**

**salivazione**

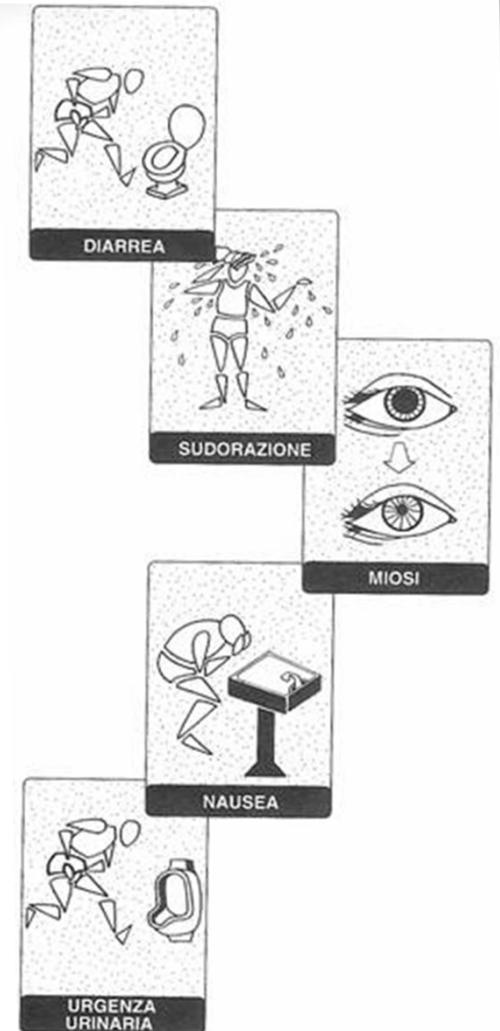
**bradicardia**

**riduzione della pressione sanguigna**

**contrazione dei bronchi (broncospasmo)**

**vomito**

**diarrea**



**Figura 4.6**

Alcuni effetti avversi che si osservano con i farmaci colinergici.

# Antagonisti del recettore muscarinico

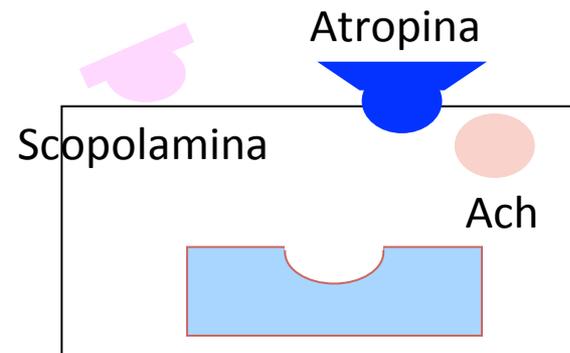
- Gli alcaloidi naturali **atropina** e **scopolamina**
- Derivati semisintetici di questi alcaloidi ( $\neq$  distribuzione o durata d'azione)
- Derivati sintetici (limitato grado di selettività per sottotipi recettoriali muscarinici)

- Omatropina
- Tropicamide
- Ipratropio
- Tiotropio
- Aclidinio
- Umeclidinio
- Biperidene
- Ciclopentolato
- Orfenadrina
- Prociclidina
- Triesifenidile

- Pirenzepina ( $M_1$ )
- Darifenacina ( $M_3$ )
- Solifenacina ( $M_3$ )

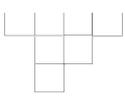
meccanismo d'azione:

**antagonismo competitivo**



siti d'azione:

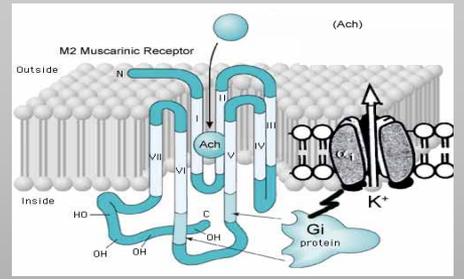
- cellule muscolari lisce**
- cellule del muscolo cardiaco**
- cellule ghiandolari**
- gangli periferici**



# 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.

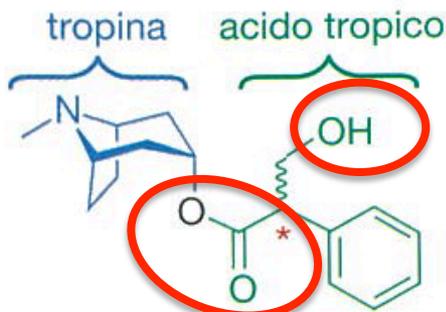
**5 mg**

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

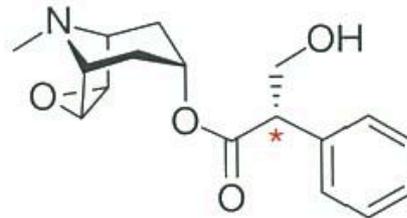
**10 mg**

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

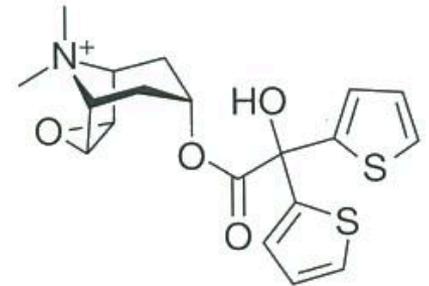
# Formule di struttura degli alcaloidi della belladonna e degli analoghi semisintetici e sintetici



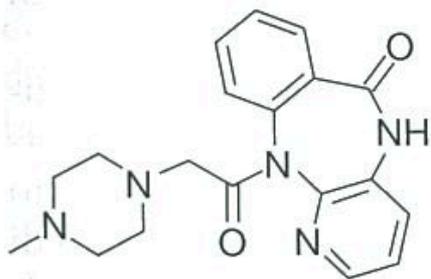
ATROPINA



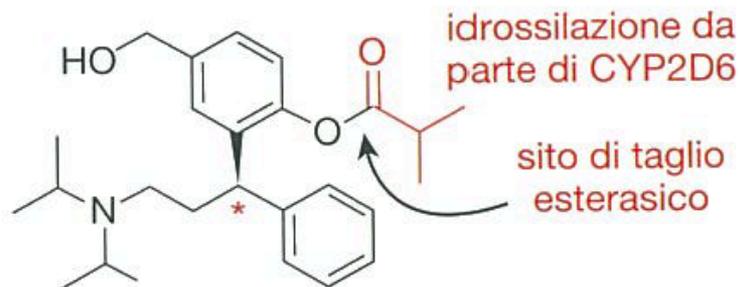
SCOPOLAMINA



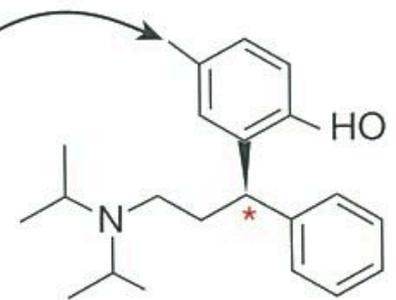
TIOTROPIO



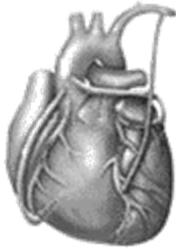
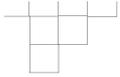
PIRENZEPINA



FESOTERODINA  
(profarmaco)



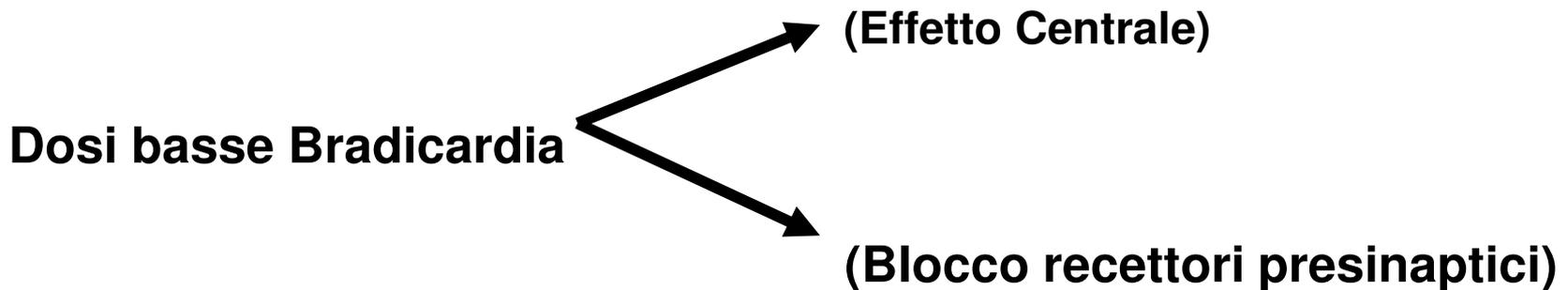
TOLTERODINA



# 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).**



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

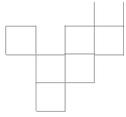
# SISTEMA RESPIRATORIO

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.



# 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.**



# 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

# **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)**



## Sistema nervoso centrale.

Dosi medio-basse → stimolazione centri bulbari → BRADICARDIA

Dosi elevate  
(Tossiche)



{ Eccitazione, Agitazione,  
Allucinazioni, Coma

# 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

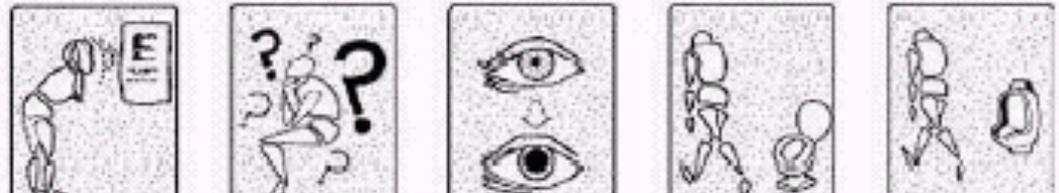
Avvelenamento da funghi

# Farmacocinetica

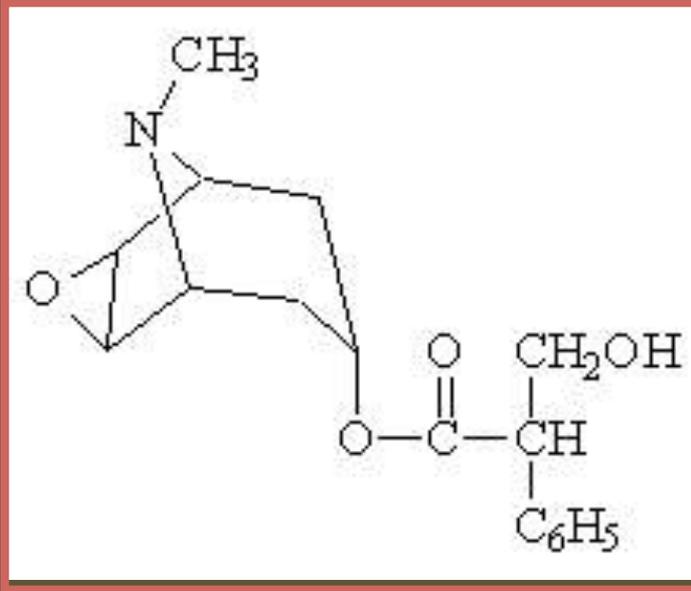
L'Atropina presenta un tempo di dimezzamento di circa 4 ore

## Effetti collaterali

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



# Scopolamina



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

**Estere organico**

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

→ **scopina**



## 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
- è 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*