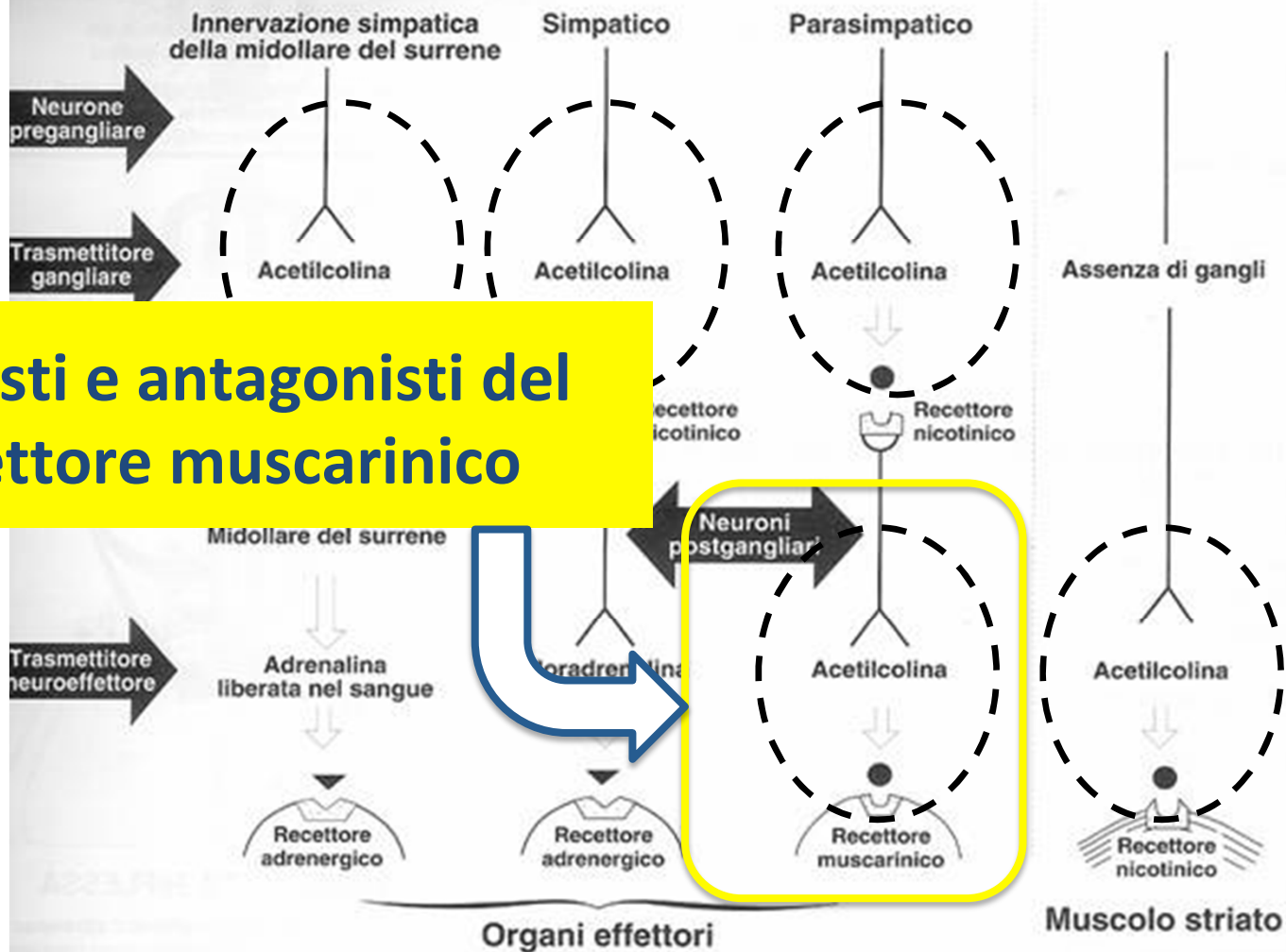


Agonisti e antagonisti del recettore muscarinico

- 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

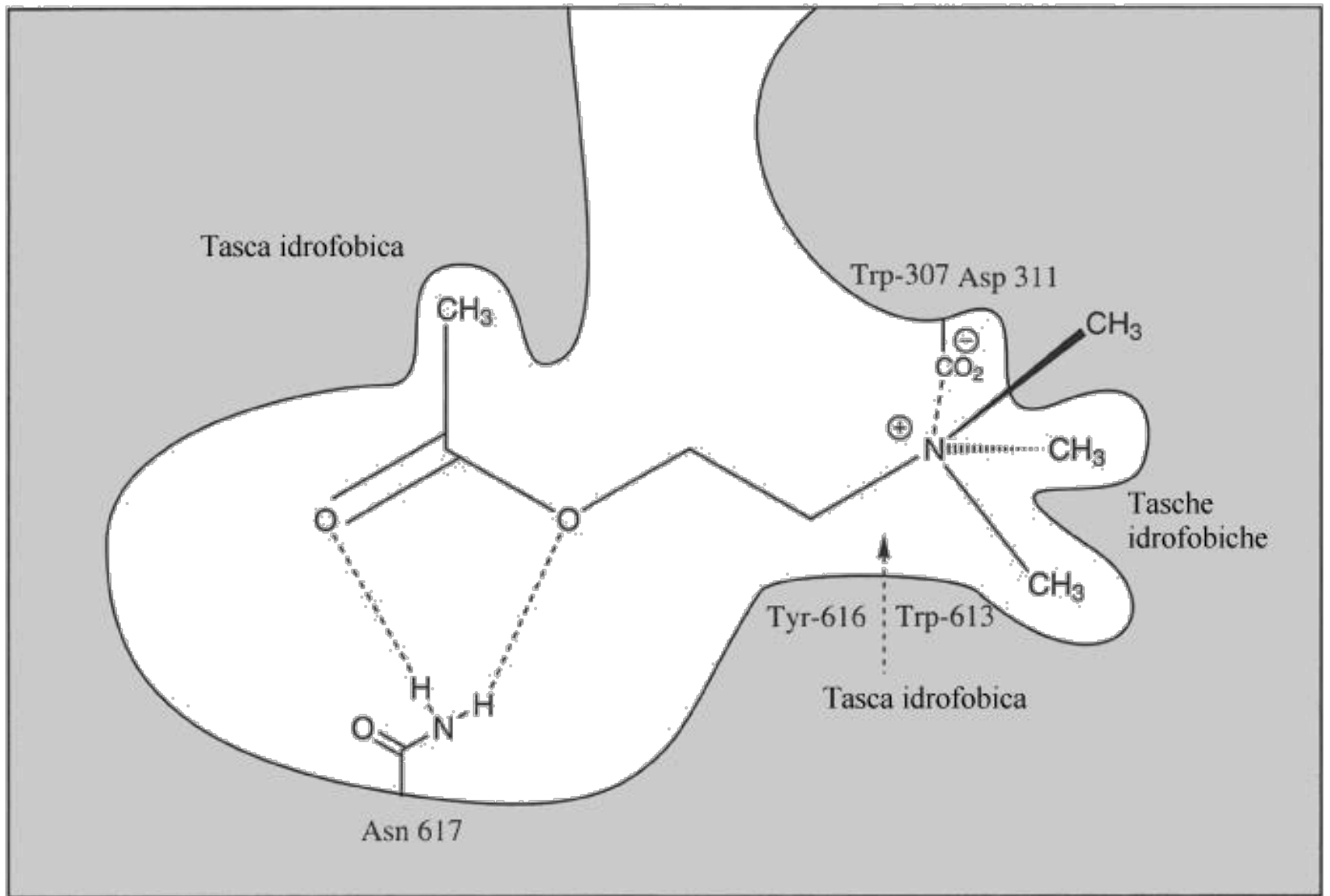
SOMATICO

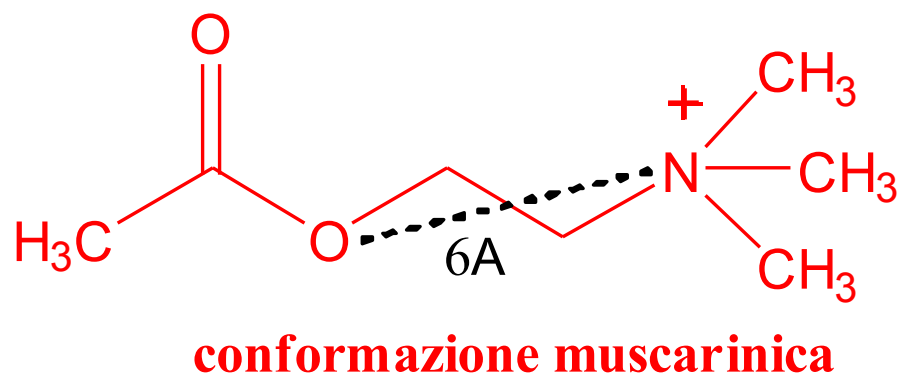
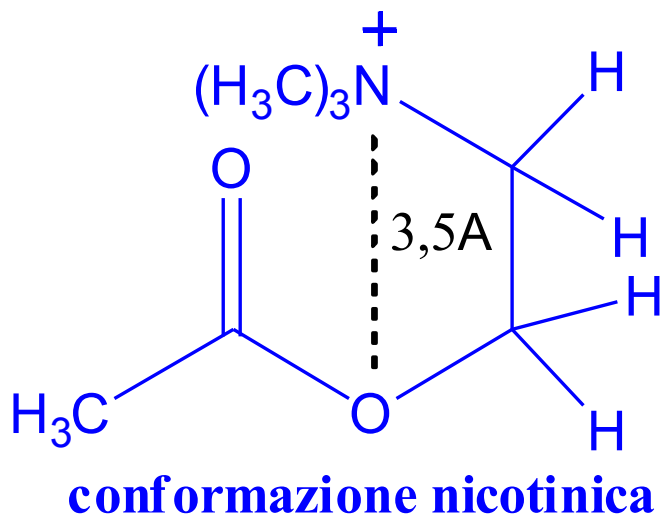
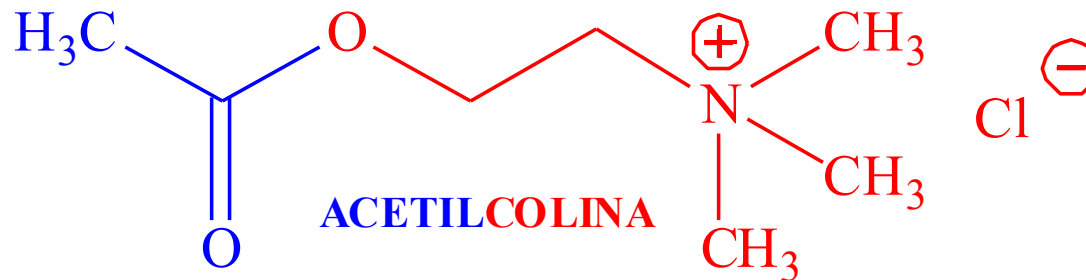


Agonisti e antagonisti del recettore muscarinico

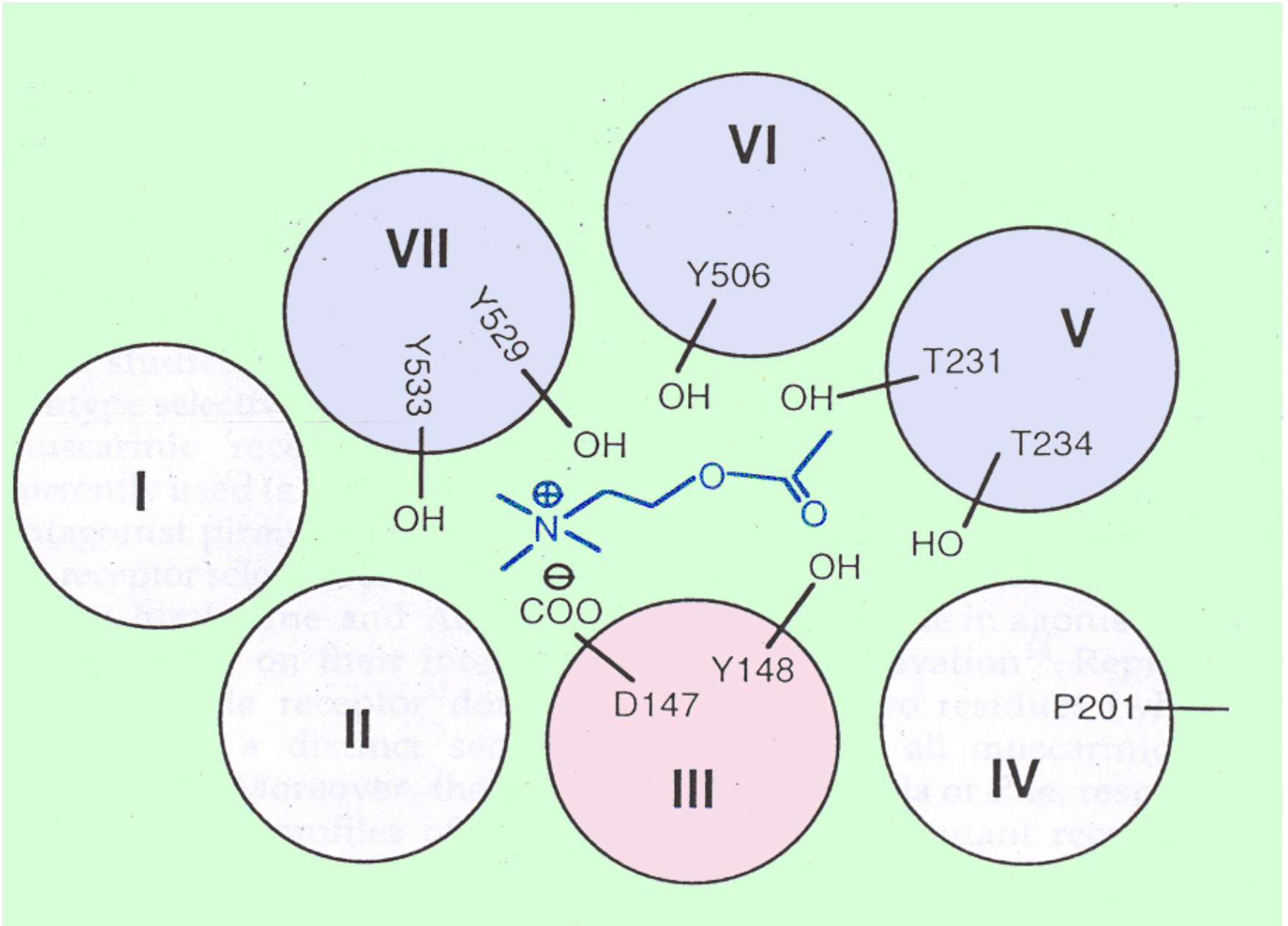
Agonisti e antagonisti del recettore muscarinico

- 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 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

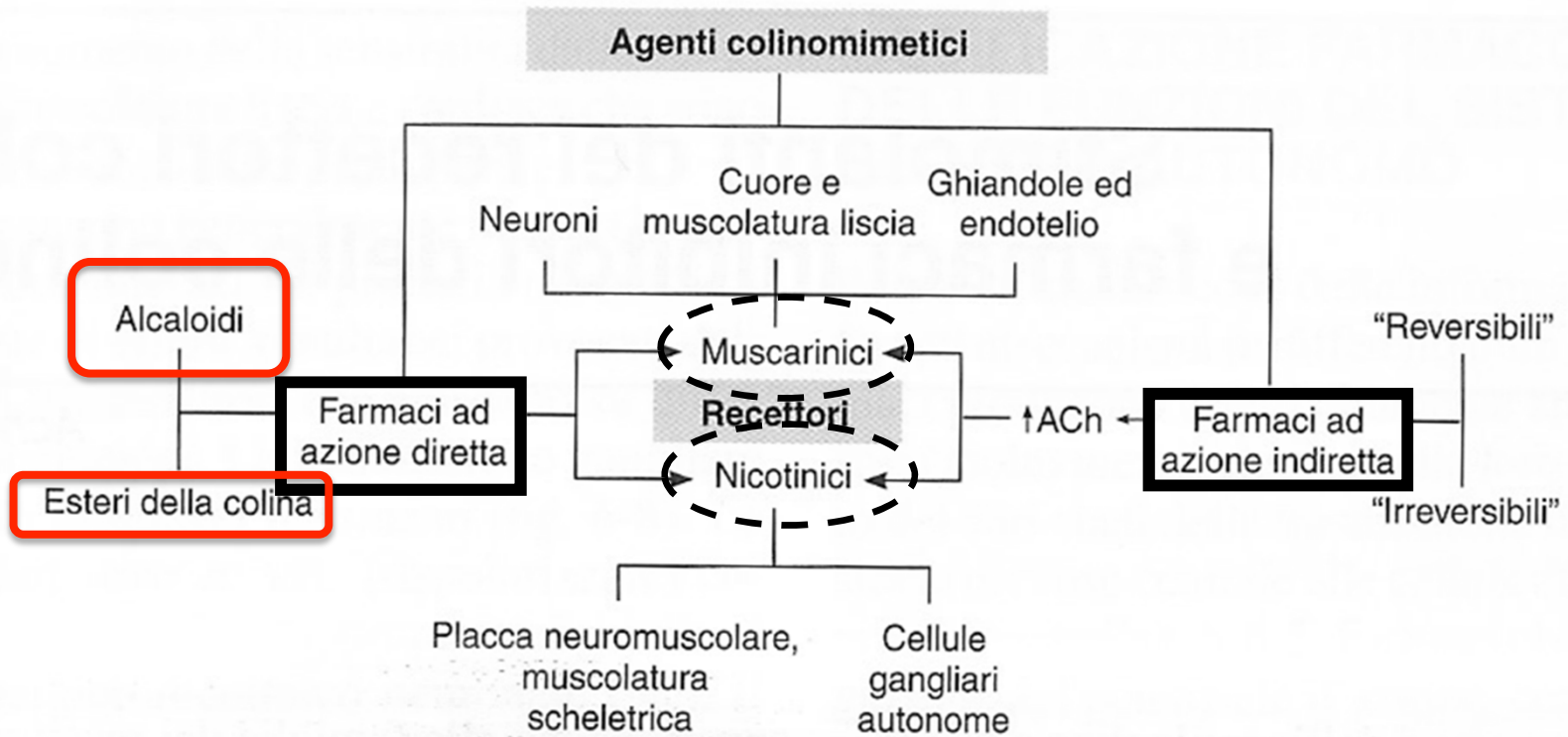


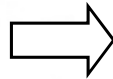
Figura 7-1. I principali gruppi di farmaci che attivano i recettori colinergici, recettori e tessuti bersaglio.

PARASIMPATICOMIMETICI

AGONISTI COLINERGICI

AD AZIONE DIRETTA

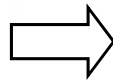
- Acetilcolina
- Betanecolo
- Carbacolo
- Pilocarpina



Riproducono gli effetti dell'Ach legandosi ai colinocettori

AD AZIONE INDIRETTA (anticolinesterasici reversibili)

- Edrofonio
- Fisostigmina
- Neostigmina
- Piridostigmina



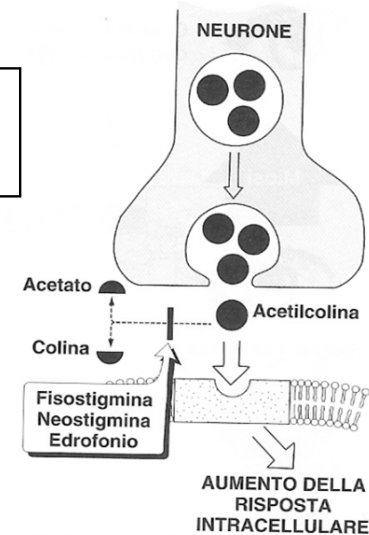
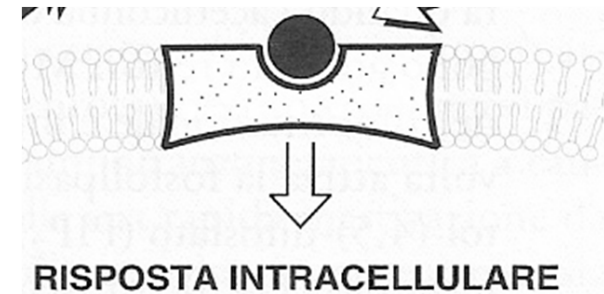
Prolungano la durata di vita dell'Ach

AD AZIONE INDIRETTA (anticolinesterasici irreversibili)

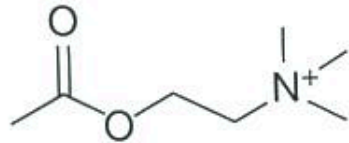
- Ecotiofato
- Isoflurofato

RIATTIVAZIONE DELLA ACETILCOLINESTERASI

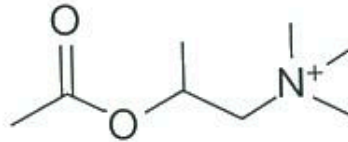
- Pralidossima



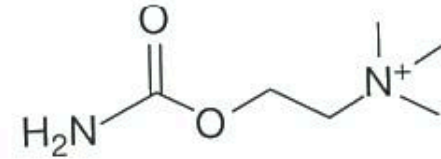
Colinomimetici ad azione diretta



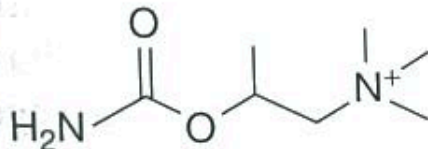
ACETILCOLINA



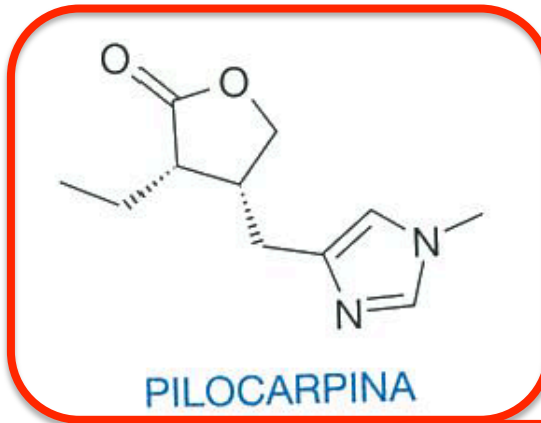
METACOLINA



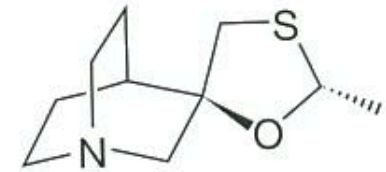
CARBACOLO



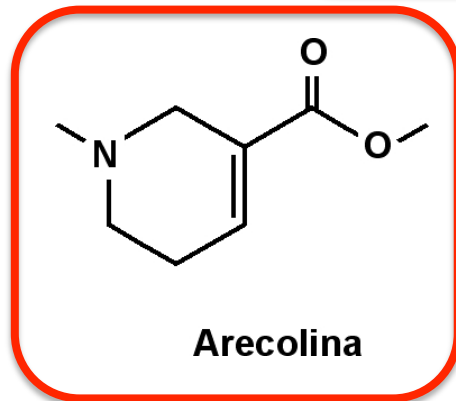
BETANECOLO



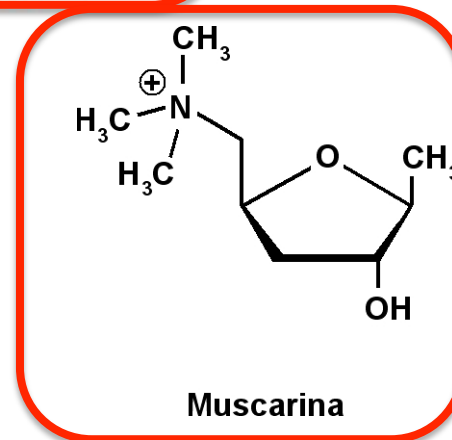
PILOCARPINA



CEVIMELINA

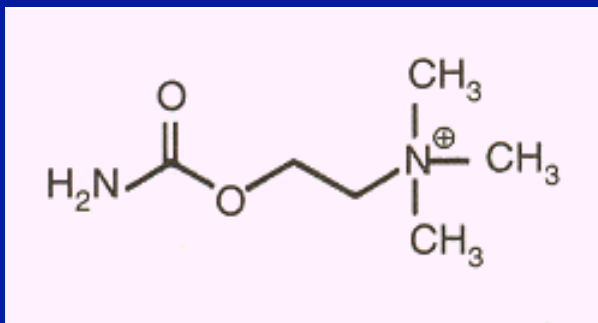


Arecolina



Muscarina

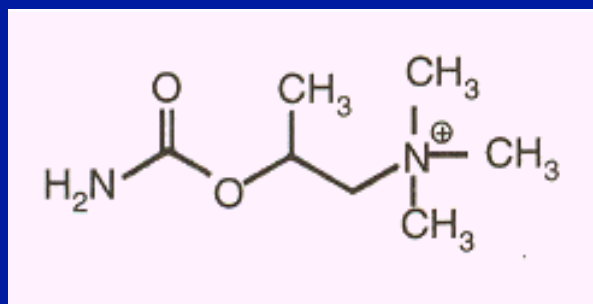
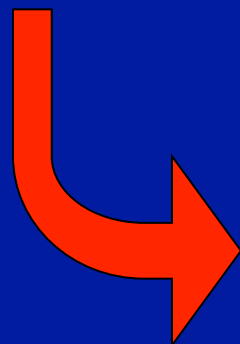
Esteri quaternari della colina



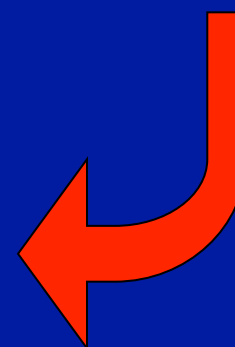
Carbacolo



Metacolina

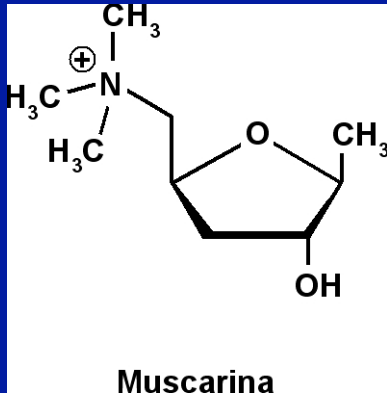


Betanecolo



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

ALCALOIDI NATURALI

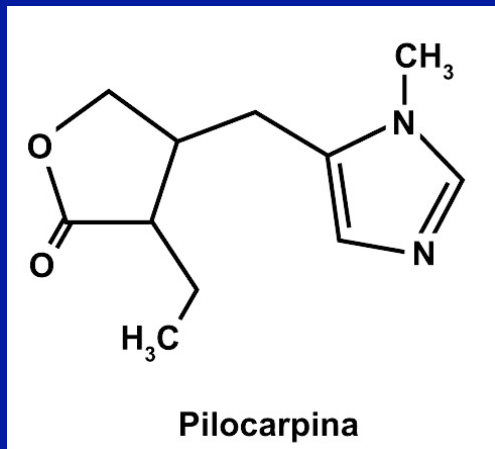


• MUSCARINA

(Amanita muscaria)



ALCALOIDI NATURALI



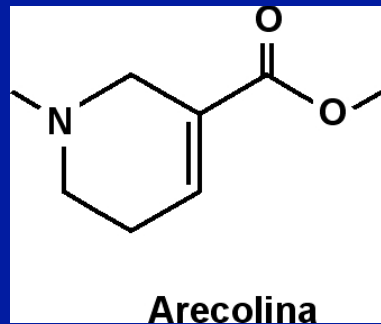
• PILOCARPINA

(*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)			
Acetilcolina	+++	++	++	++	+	+++	++	
Metacolina	+	+++	++	++	+	+++	+	
Carbaco	-	+	+++	+++	++	+	+++	
Betanecolo	-	±	+++	+++	++	+++	-	
Muscarina	-	+++	+++	+++	++	+++	-	
Pilocarpina	-	+	+++	+++	++	+++	-	

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%):

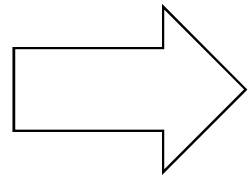
Miotico (Mioticol®)

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.

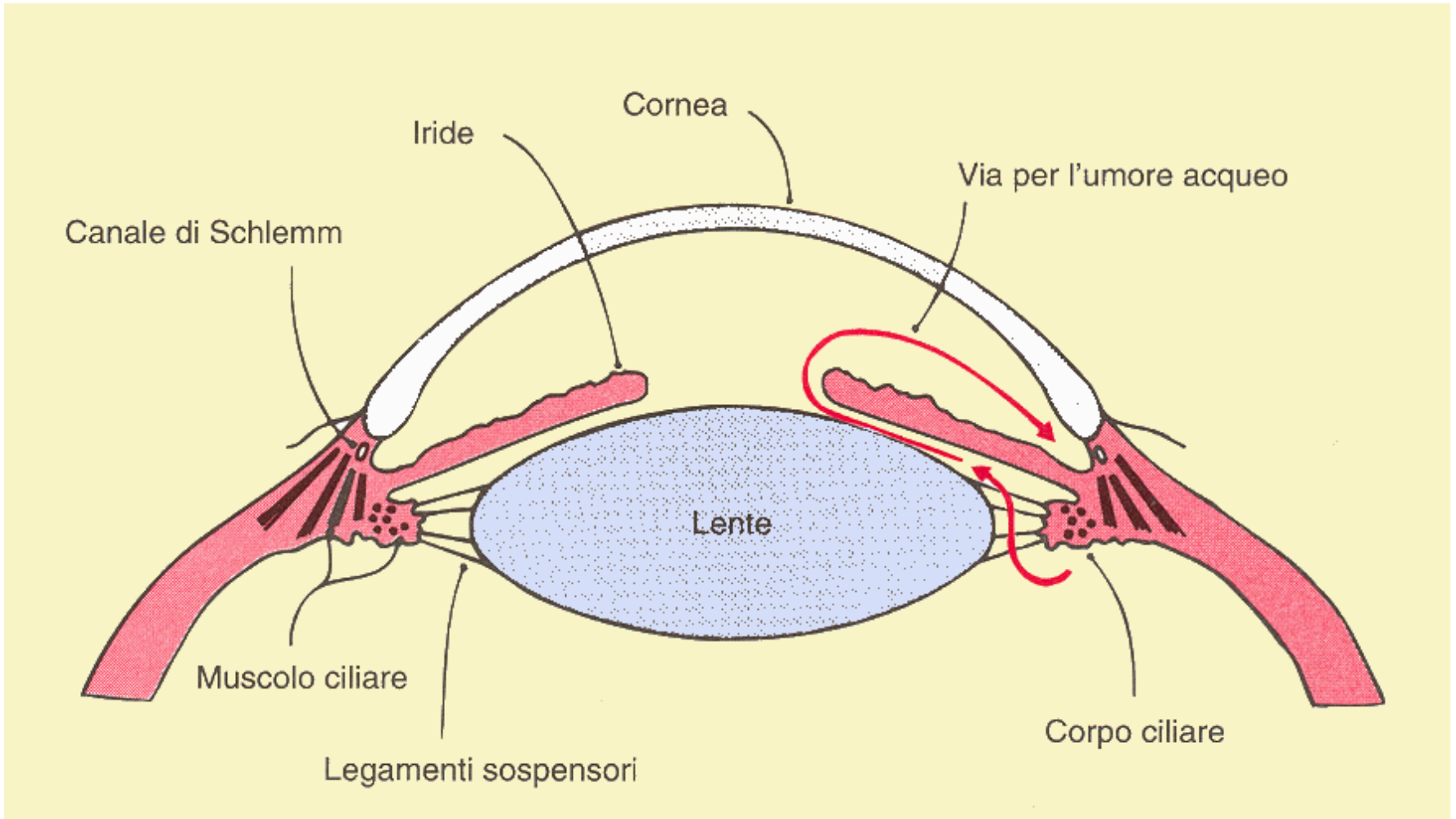
Una esagerata reattività bronchiale, chiamata **IPERREATTIVITA'** è una risposta esagerata, per cui le vie aeree tendono a chiudersi con eccessiva facilità in risposta a vari stimoli sia interni all'organismo (emozioni), che provenienti dall'esterno (allergeni, aria fredda e umida, infezioni virali).

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

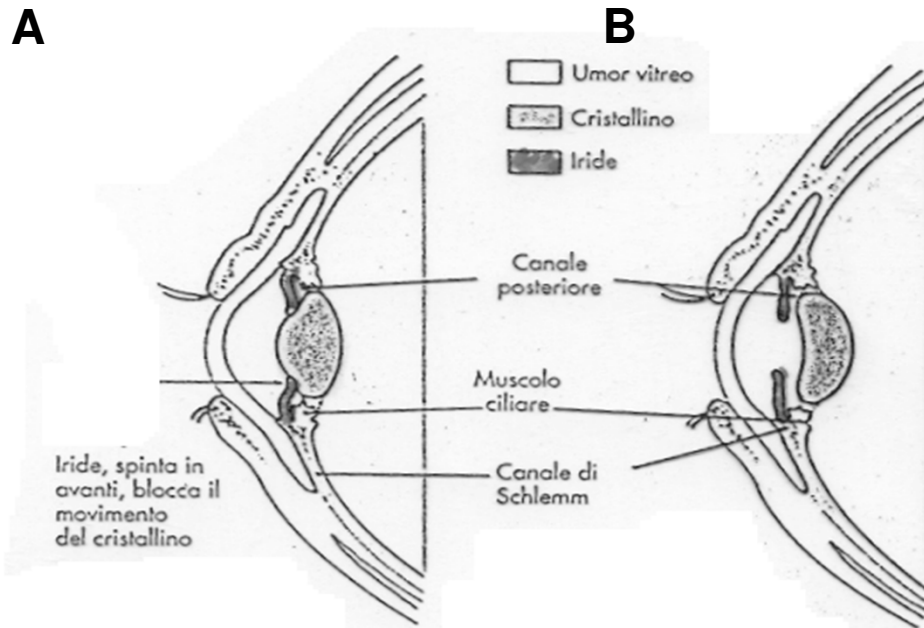


FIGURA 9.7 Trattamento del glaucoma con agonisti colinergici o inibitori della colinesterasi. A, Prima dell'applicazione del farmaco. B, Dopo l'applicazione del farmaco.

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

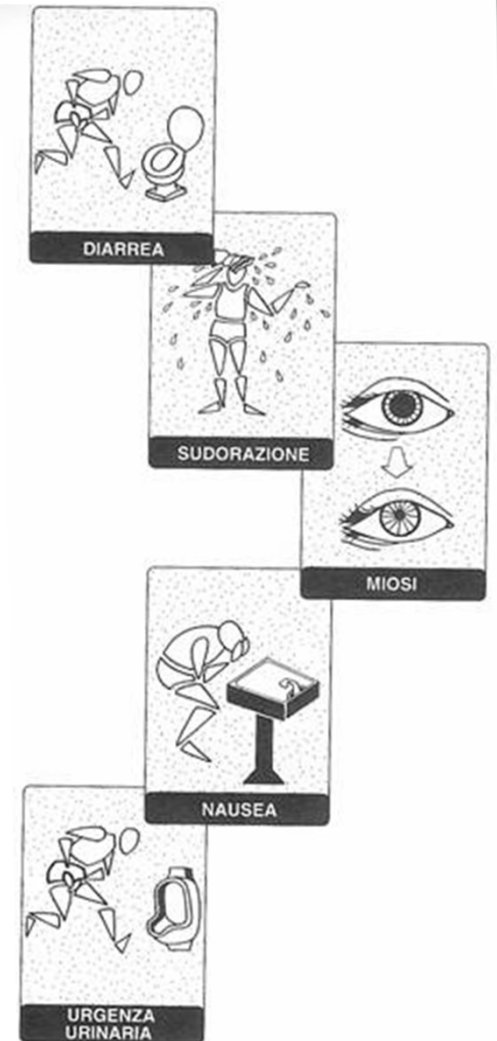


Figura 4.6

Alcuni effetti avversi che si osservano con i farmaci colinergici.

Antagonisti del recettore muscarinico

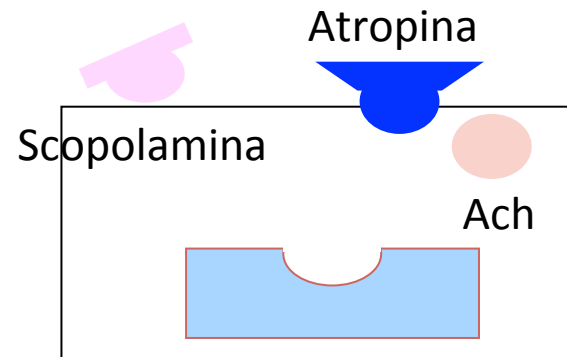
- Gli alcaloidi naturali **atropina** e **scopolamina**
- Derivati semisintetici di questi alcaloidi (\neq distribuzione o durata d'azione)
- Derivati sintetici (limitato grado di selettività per sottotipi recettoriali muscarinici)

- 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



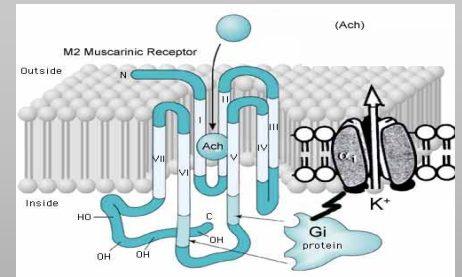
siti d'azione:

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

Atropina

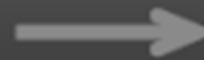


Atropa belladonna



*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.

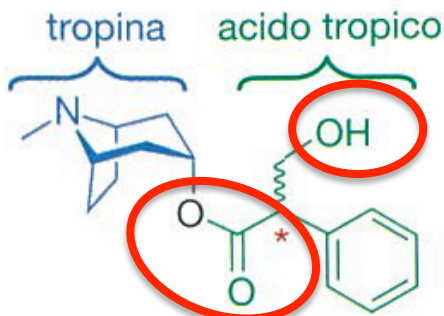
5 mg

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

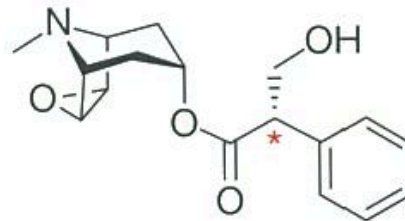
10 mg

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

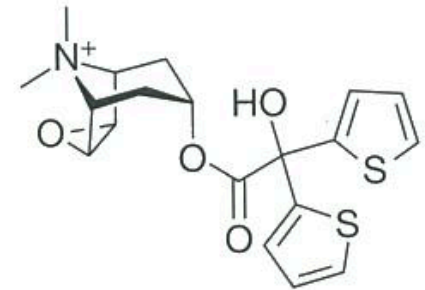
Formule di struttura degli alcaloidi della belladonna e degli analoghi semisintetici e sintetici



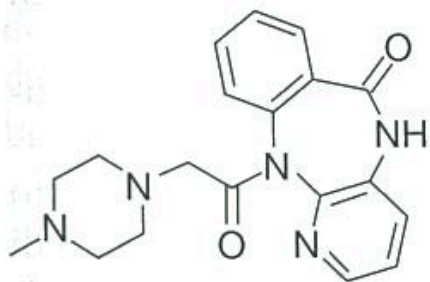
ATROPINA



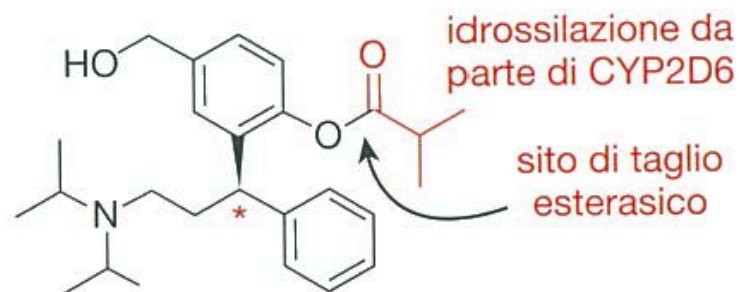
SCOPOLAMINA



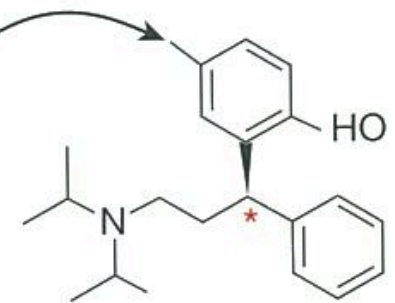
TIOTROPIO



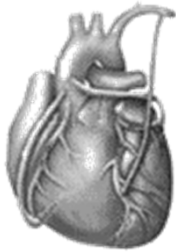
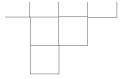
PIRENZEPINA



FESOTERODINA
(profarmaco)



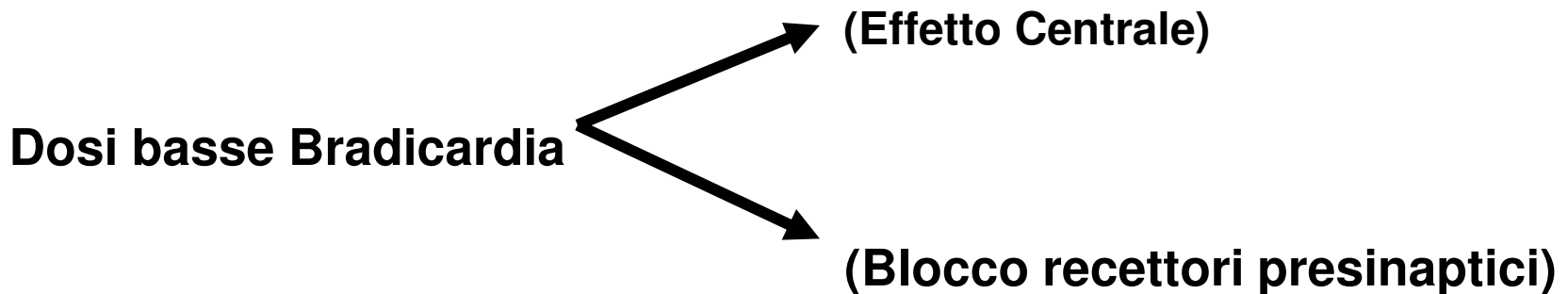
TOLTERODINA



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.**

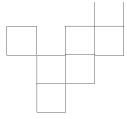
SISTEMA RESPIRATORIO

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

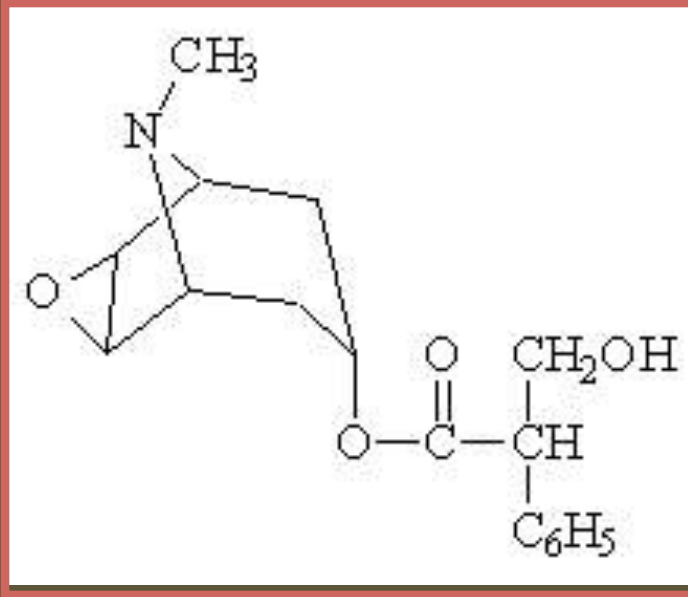
L'Atropina presenta un tempo di dimezzamento di circa 4 ore

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*