

# 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

- **Tratto respiratorio**

- Ipratropio, tiotropio, aclidinio e umeclidinio nel trattamento della BPCO
- Tiotropio moderata selettività per recettori  $M_1$  e  $M_3$
- Ipratropio utilizzato in inalatori nasali per il trattamento della rinite

- **Tratto genitourinario**

- Ossibutinina, tolterodina, trospio cloruro, darifenacina, solifenacina e fesoterodina
- Darifenacina e solifenacina preferenza per i recettori  $M_3$
- Fesoterodina è un profarmaco (esterasi attivano); tolterodina metabolizzata da CYP2D6 in metabolita con attività simile

- **Tratto GI**

- Ulcera peptica (in passato)
- Pirenzepina limitata selettività per i recettori  $M_1$
- Situazioni cliniche in cui è noto o supposto un aumento di tono o della motilità GI

- **Secrezioni salivari**

- Ipersalivazione nelle forme farmaco-indotte, nell'avvelenamento da metalli pesanti e nella malattia di Parkinson

- **Occhio**

- Somministrazione topica per indurre midriasi e cicloplegia
- Omatropina idrobromuro, ciclopentolato cloridrato e tropicamide

- **Sistema cardiovascolare**

- Terapia iniziale dell'infarto del miocardio acuto con bradicardia da eccessivo tono vagale



- **SNC**

- Prevenzione della cinetosi: scopolamina in preparazioni transdermiche da applicare preventivamente nella regione mastoidea
- Trattamento della malattia di Parkinson nelle fasi iniziali della malattia (benztropina mesilato, triesifenetide cloridrato, biperidene)

- **Anestesia**

- Atropina per bloccare le risposte ai riflessi vagali indotti dalla manipolazione chirurgica dei visceri

- **Avvelenamento da anticolinesterasici**

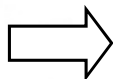
- Atropina per il trattamento dell'avvelenamento da insetticidi organofosforici anticolinesterasici

# PARASIMPATICOMIMETICI

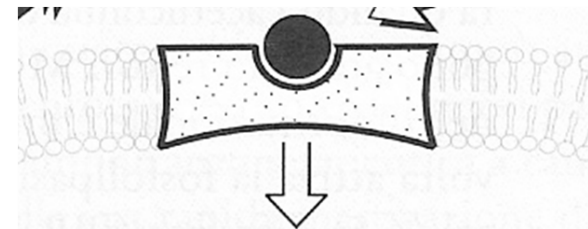
## AGONISTI COLINERGICI

### AD AZIONE DIRETTA

- Acetilcolina
- Betanecolo
- Carbacolo
- Pilocarpina



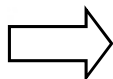
Riproducono gli effetti dell'Ach legandosi ai colinocettori



RISPOSTA INTRACELLULARE

### AD AZIONE INDIRETTA (anticolinesterasici reversibili)

- Edrofonio
- Fisostigmina
- Neostigmina
- Piridostigmina



Prolungano la durata di vita dell'Ach

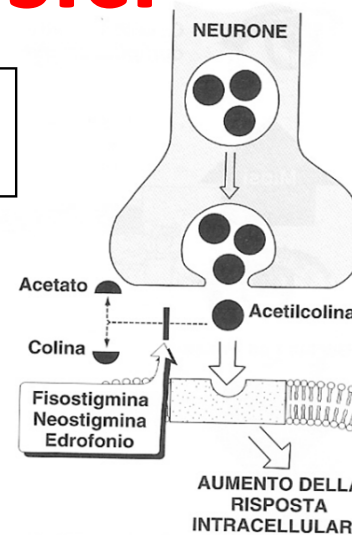
## Anticolinesterasici

### AD AZIONE INDIRETTA (anticolinesterasici irreversibili)

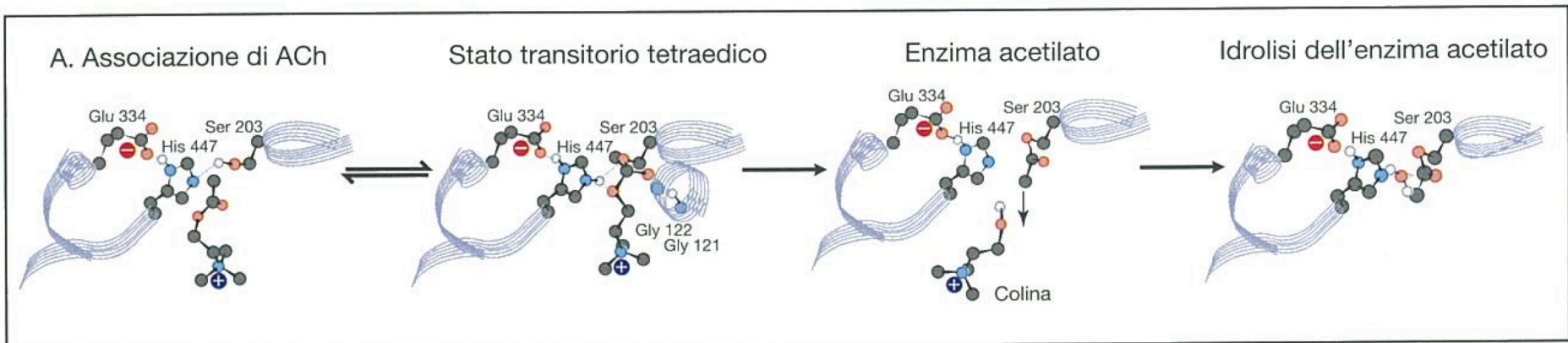
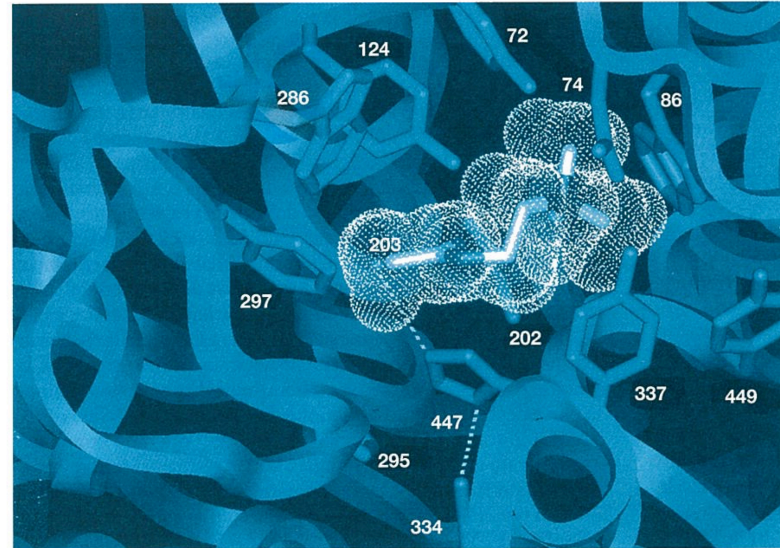
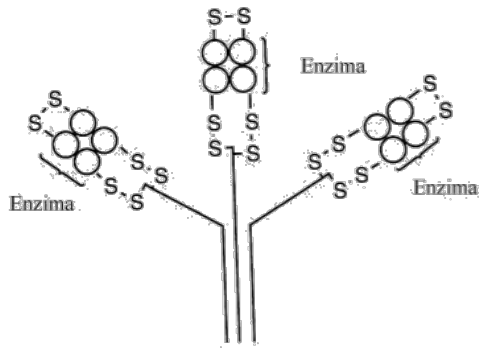
- Ecotiofato
- Isoluofato

### RIATTIVAZIONE DELLA ACETILCOLINESTERASI

- Pralidossima

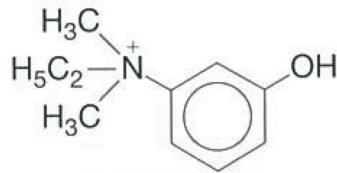


# Struttura dell'AChE e catalisi dell'ACh



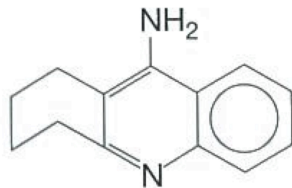
● Carbonio   ● Ossigeno   ● Azoto   ● Idrogeno   ● Fosforo   ● Fluoro

# Inibitori non covalenti

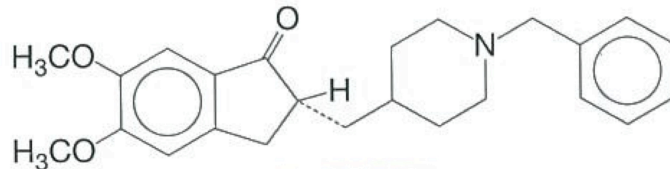


EDROFONIO

- Moderata affinità per AChE
- Attività limitata al sistema nervoso periferico
- Rapidamente eliminato per via renale
- Breve durata d'azione



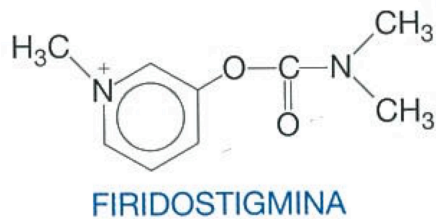
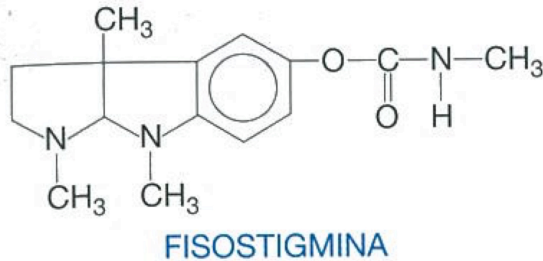
TACRINA



DONEPEZIL

- Maggiore affinità per AChE
- Superano la BEE: attività a livello del SNC
- Lunga durata d'azione

# Inibitori reversibili a struttura carbamica



## Insetticidi carbamati:

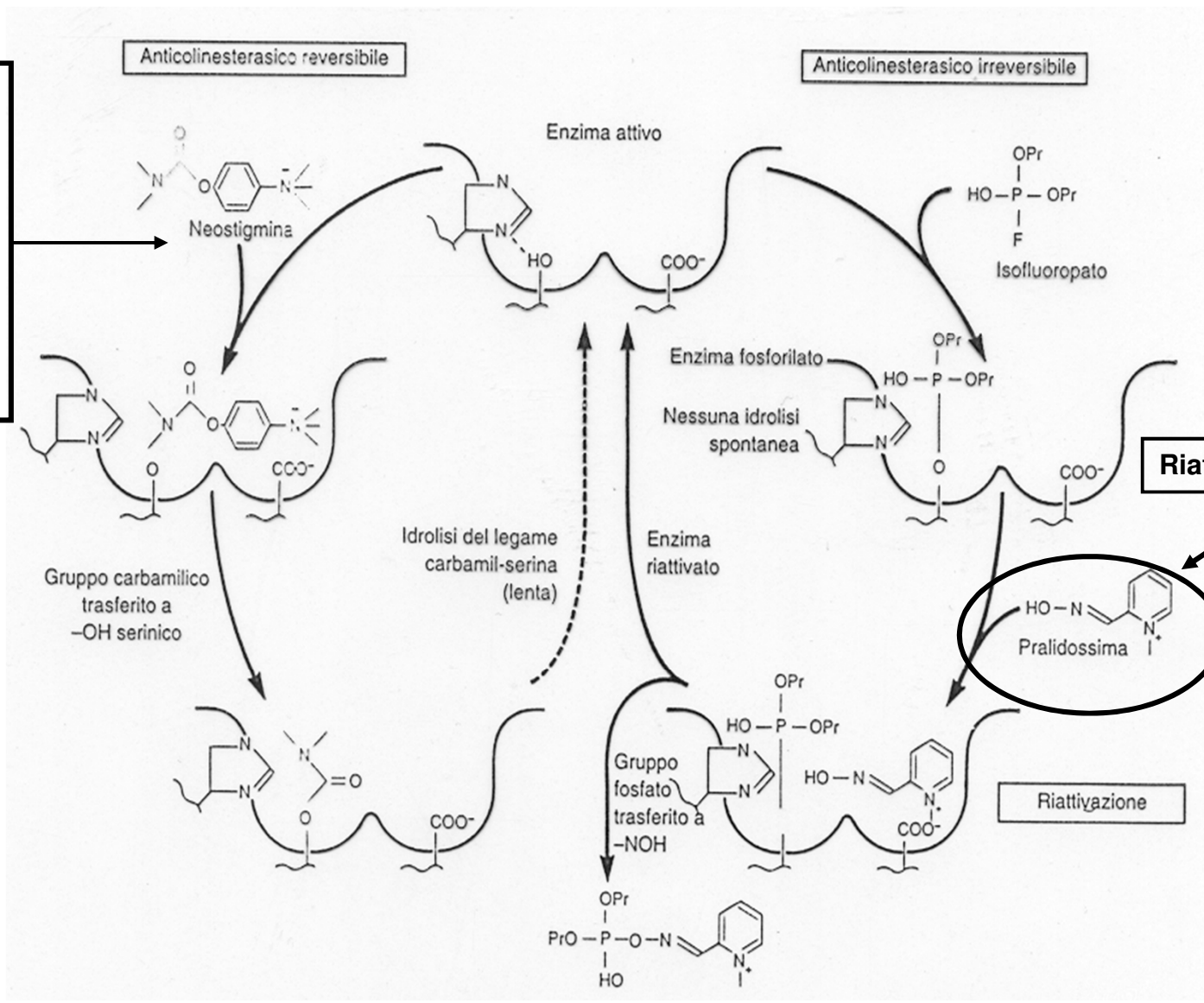
Carbaril

Propoxur

Aldicarb

# Azione anticolinesterasici

Recupero dell'attività dell'enzima carbamitato richiede minuti



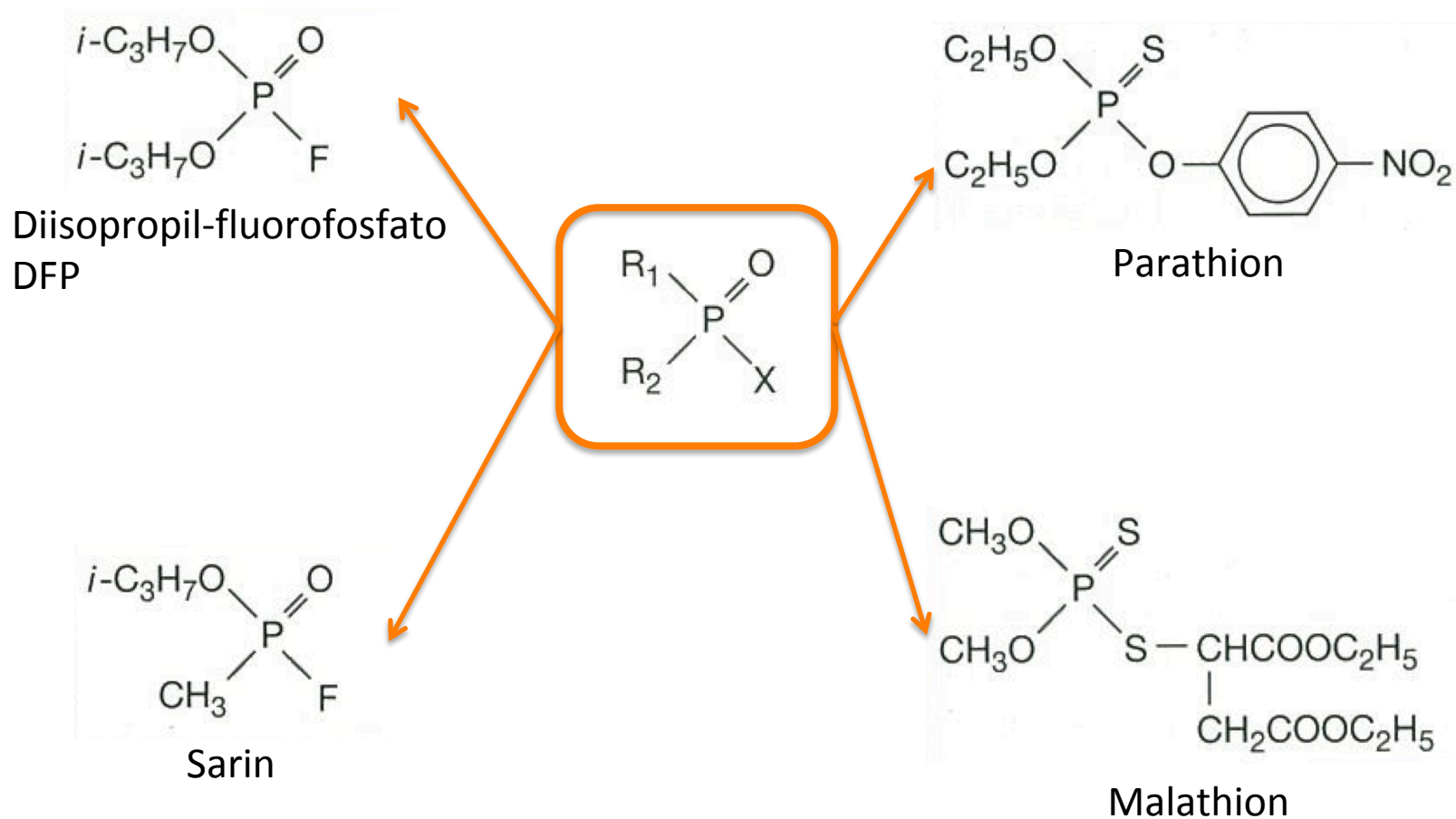
Riattivazione tramite

HO-N=C-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N<sup>+</sup>  
Pralidossima

Riattivazione



# Composti organofosforici



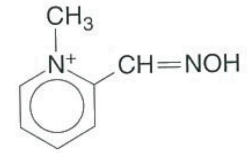




# Intossicazione da inibitori irreversibili

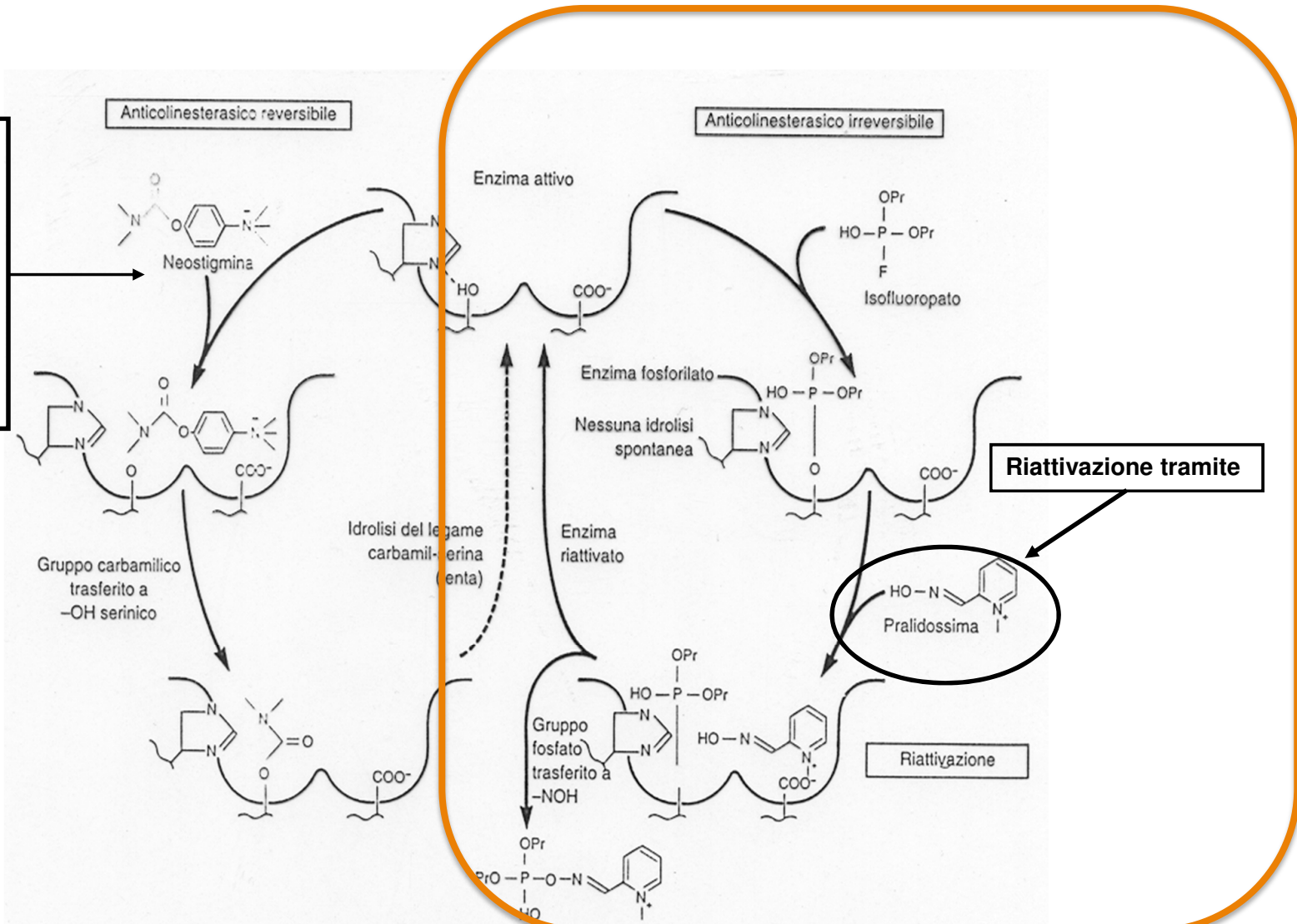
- Miosi
  - Salivazione abbondante
  - Broncocostrizione
  - Ipersecrezione bronchiale
  - Bradicardia
  - Diarrea
  - Vomito
  - Fascicolazioni muscolari seguite da paralisi della muscolatura respiratoria
  - Confusione mentale
  - Coma
- 
- La morte è dovuta a paralisi respiratoria e avviene entro 5 minuti – 24 ore secondo la dose, il composto e la via di somministrazione

# Riattivazione dell'AChE



PRALIDOSSIMA (2-PAM)

Recupero dell'attività dell'enzima carbamilato richiede minuti



Riattivazione tramite

Riattivazione

# Usi terapeutici degli inibitori dell'acetilcolinesterasi

- Atonia della muscolatura liscia del tratto intestinale e della vescica urinaria (neostigmina nell'ileo paralitico post-operatorio)
- Glaucoma
- **Miastenia gravis**
- Paralisi causata da bloccanti neuromuscolari competitivi
- Trattamento dei sintomi della **demenza di Alzheimer**

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

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

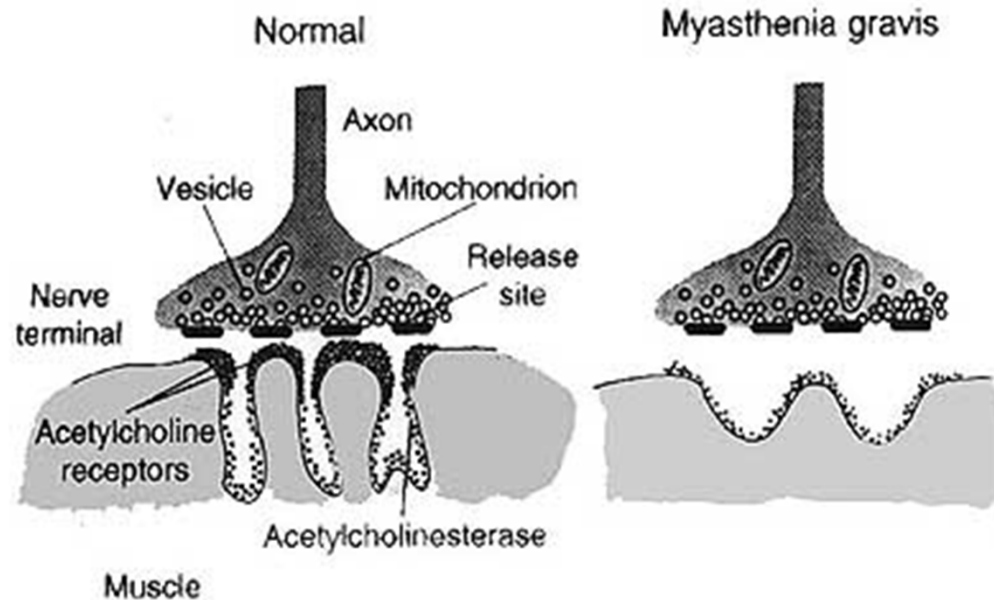
*non in Italia*

# Giunzione neuromuscolare del muscolo scheletrico

- Molti degli effetti degli anti-ChE sul muscolo scheletrico possono essere spiegati sulla base dell'inibizione dell'Ach a livello della giunzione neuromuscolare
- Esiste, tuttavia, la dimostrazione che la neostigmina e altri composti a struttura amminica quaternaria esercitano un'attività accessoria di agonisti diretti
- Per esempio, l'iniezione endoarteriosa di neostigmina in un muscolo denervato o in cui sia stata inibita l'attività dell'AChE, provoca una contrazione immediata; un effetto che non si osserva con la fisostigmina

# MIASTENIA GRAVE

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

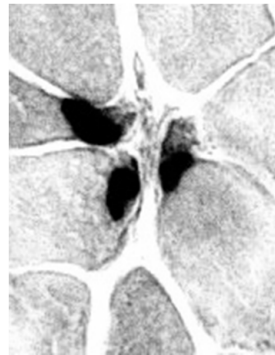


# MIASTENIA GRAVE

**Esordio oculare nel 50%: ptosi + diplopia**

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

**Debolezza del collo; Caratteristico affaticamento**



Giunzione

neuromuscolare:

sano

malato

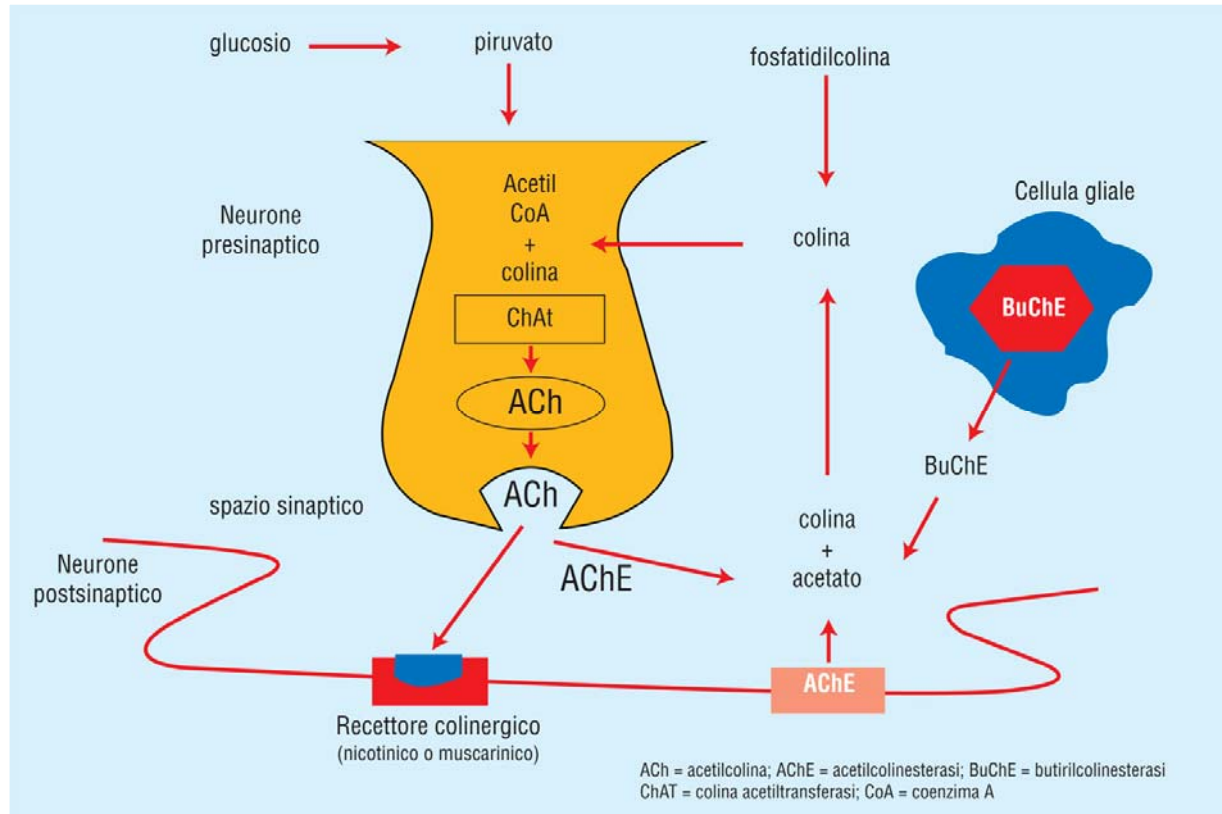
Terapia:

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

Piridostigmina  
Neostigmina  
Ambenonio

# MORBO DI ALZHEIMER: antiacetilcolinesterasi

- Neuroni colinergici distrutti
- Bassi livelli di acetilcolina
- Bassa attività della CAT
- Bassa attività della AChE
- Ridotto numero di recettori nicotinici



**Antiacetilcolinesterasi (anti-AChE)**



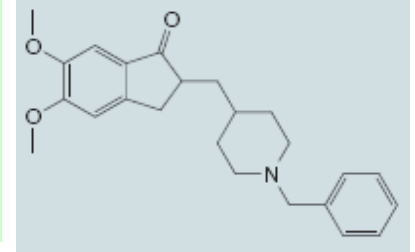
## ANTIACETILCOLINESTERASI

### tacrina

reversibile  
primo farmaco utilizzato  
poco selettiva  
molti effetti collaterali

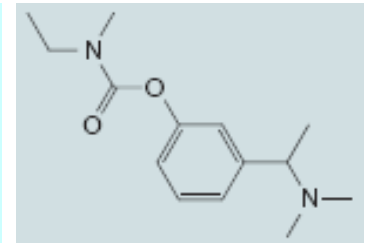
### donepezil

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



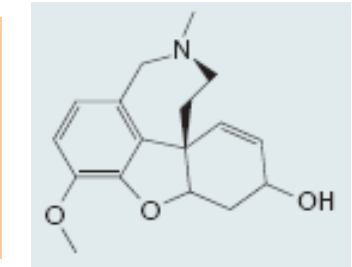
### rivastigmina

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



### Galantamina

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



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

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

# Donepezil

## EFFETTI COLLATERALI

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

## GRAVIDANZA E ALLATTAMENTO

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

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

# Donepezil - interazioni

- L'isoenzima 3A4 del citocromo P450 è coinvolto nel metabolismo di donepezil:
  - Ketoconazolo, itraconazolo, eritromicina sono inibitori di CYP3A4
- L'isoenzima 2D6 del citocromo P450 è coinvolto (in misura minore) nel metabolismo di donepezil:
  - Chinidina, fluoxetina sono inibitori di CYP2D6
- Induttori enzimatici come la rifampicina, la fenitoina, la carbamazepina e l'alcol possono ridurre i livelli plasmatici di donepezil

# Rivastigmina

## EFFETTI INDESIDERATI

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

## GRAVIDANZA E ALLATTAMENTO

Rivastigmina non va usata in gravidanza a meno che non sia realmente necessario. Allattamento:  
Negli animali, la rivastigmina viene escreta nel latte.

## INTERAZIONI

-Miorilassanti succinilcolinici

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

-Colinomimetici

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

# Galantamina

## EFFETTI INDESIDERATI

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

# Galantamina - interazioni

- Colinomimetici
- Farmaci che riducono in maniera significativa la frequenza cardiaca (digossina,  $\beta$ -bloccanti, alcuni bloccanti dei canali del calcio)
- Rilassanti succinilcolinici
- Cibo
- Digossina
- Paroxetina, chinidina, fluoxetina (inibitori CYP2D6)
- Ketoconazolo, eritromicina, ritonavir (inibitori CYP3A4)

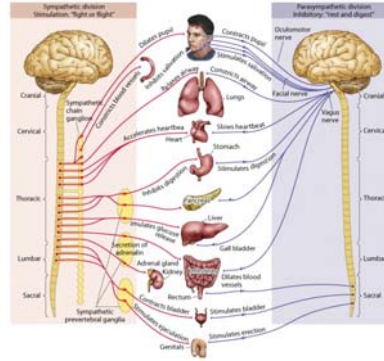
# ANTIACETILCOLINESTERASI - farmacocinetica

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

# ANTICOLINESTERASI – reazioni avverse

## Effetti sul sistema nervoso autonomo

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



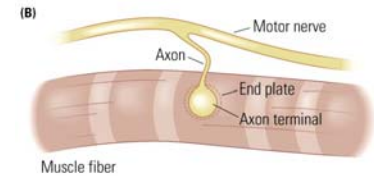
## Effetti sul SNC

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



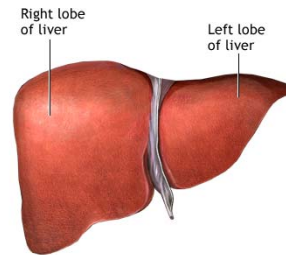
## Effetti sulla giunzione neuromuscolare

Aumento della forza di contrazione  
Paralisi da blocco da depolarizzazione  
Miopatia



## Epatossicità della tacrina

Alterazione dei livelli plasmatici  
di enzimi epatici



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

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