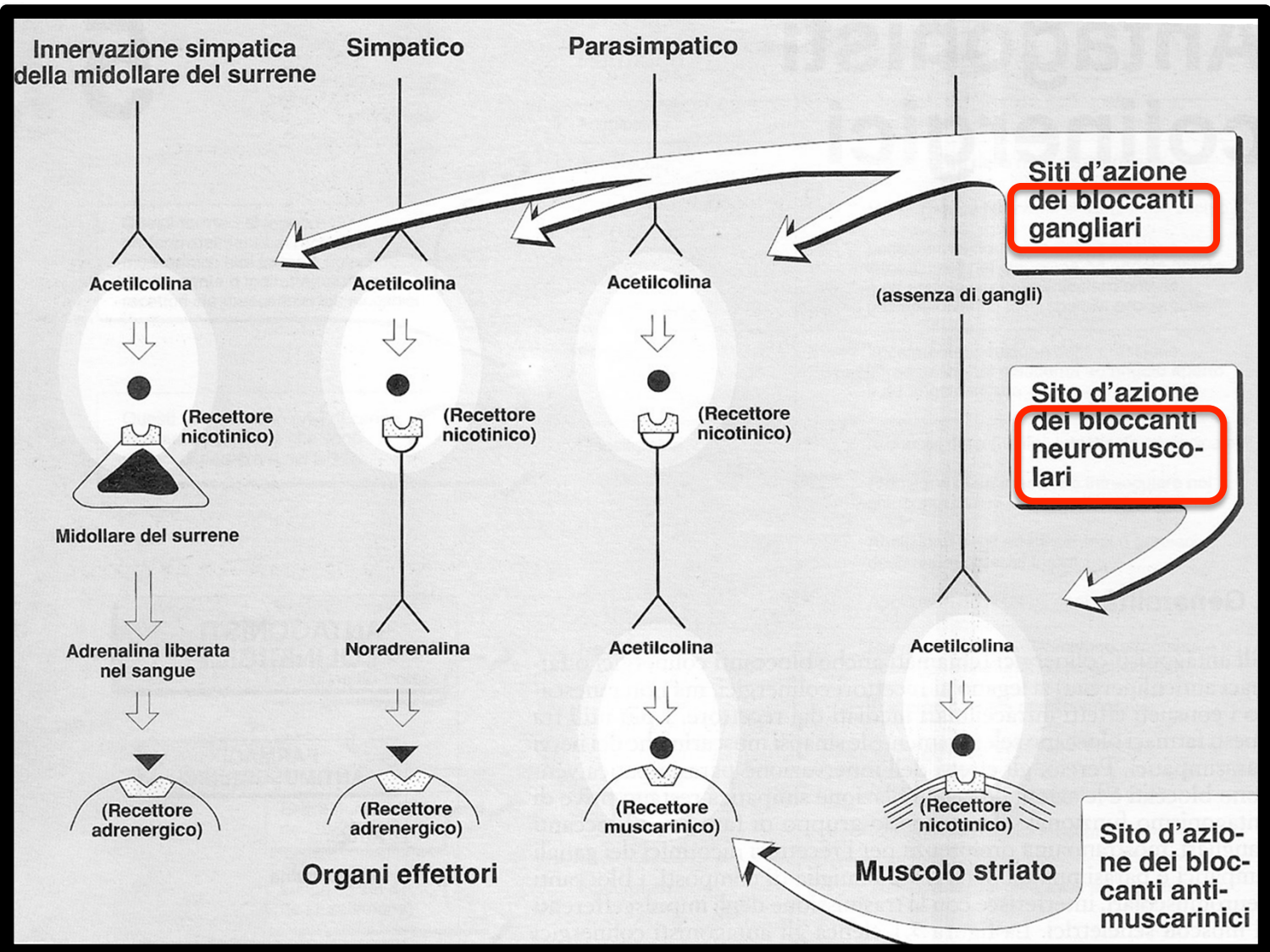


Nicotina e farmaci che agiscono sulla giunzione neuromuscolare e sui gangli autonomi



Nicotina

- Alcaloidi naturali:
- Nicotina (*Nicotiana tabacum*)
- Lobelina (*Lobelia inflata*)

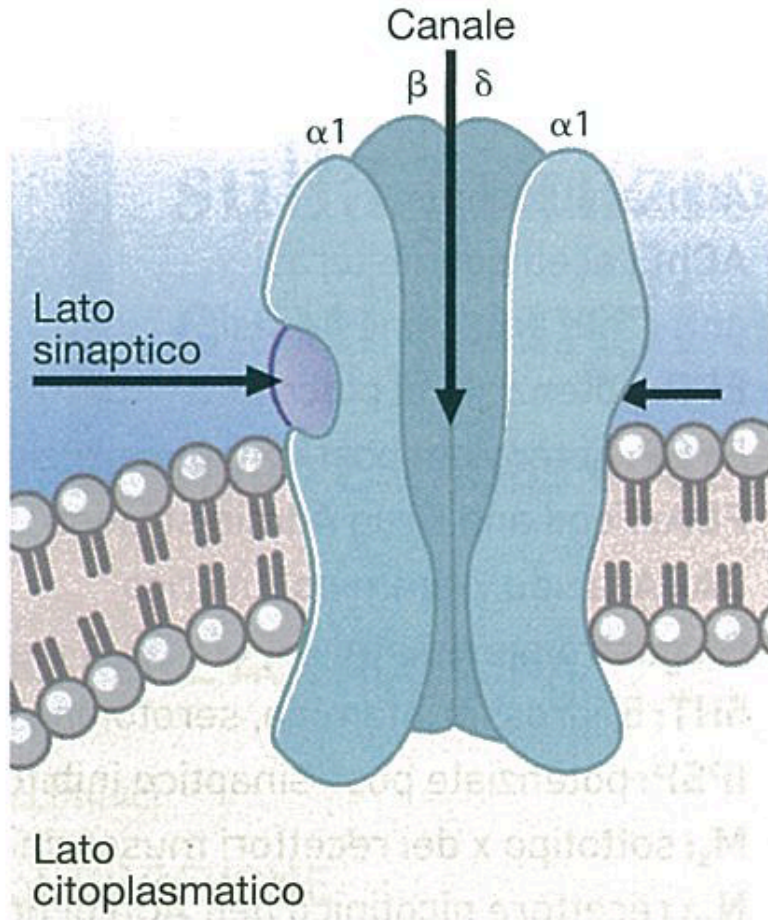


Recettori Nicotinici

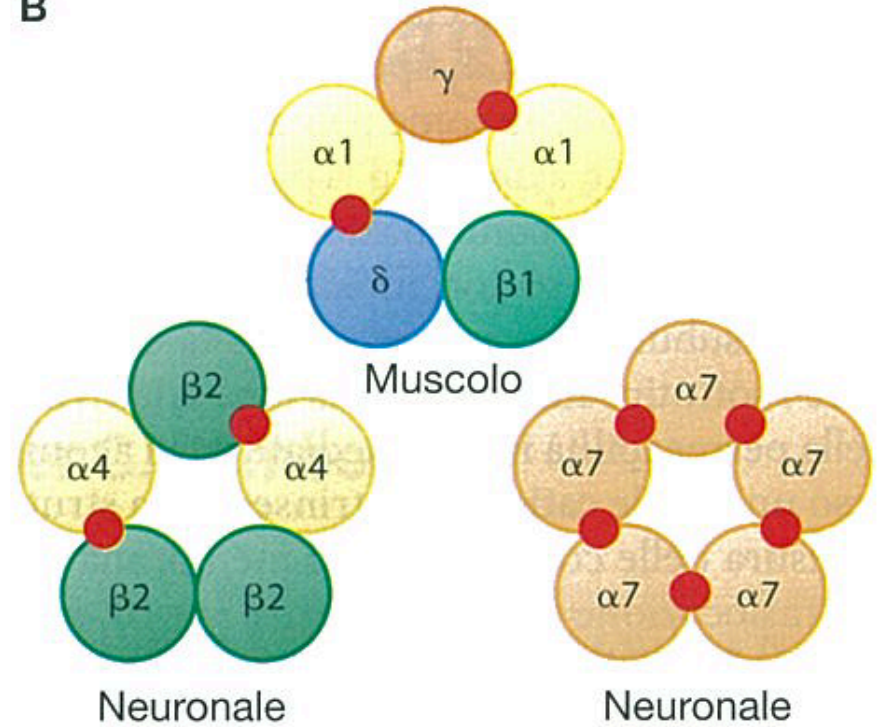
- 5 subunità
 - α_{1-7} , β_{1-4} , γ , δ , ϵ
- Canali ionici (cationici, responsivi a Ca^{2+} , Na^{+} e K^{+})
- Suddivisi in **neuronal**i (CNS e gangli del sistema simpatico e parasimpatico) e **muscolari** (giunzioni neuromuscolari)
- Correlati ai recettori 5-HT_3 , GABA_A e Gly
- Desensibilizzati mediante fosforilazione
 - PKA, PKC, o tirosinchinasi

Recettori nicotinici

A



B



	Tipo muscolare (N _m)	Tipo gangliare	Tipo SNC (N _n)	
Principali forme	(α1) ₂ β1δε	(α3) ₂ (β4) ₃	(α4) ₂ (β2) ₃	(α7) ₅
Localizzazioni principali	Giunzione neuromuscolare, soprattutto post-sinaptica	Gangli autonomi, soprattutto post-sinaptici	Molte regioni cerebrali, pre- e post-sinaptiche	Molte regioni cerebrali, pre- e post-sinaptiche
Risposte di membrana	Eccitatorio Aumento della permeabilità ai cationi (Na ⁺ e K ⁺)	Eccitatorio Aumento della permeabilità ai cationi (Na ⁺ e K ⁺)	Eccitazione pre- e post-sinaptica Aumento della permeabilità ai cationi (Na ⁺ e K ⁺)	Eccitazione pre- e post-sinaptica Aumento della permeabilità al Ca ²⁺
Agonisti	Acetilcolina Carbacolo Succinilcolina	Acetilcolina Carbacolo Nicotina Epibatidina Dimetil-fenilpiperazinio	Nicotina Epibatidina Acetilcolina Citosina	Epibatidina Dimetil-fenilpiperazinio

Bloccanti neuromuscolari

- **Depolarizzanti:**
 - Succinilcolina
 - Composti di metonio (decametonio, esametonio)
- **Non depolarizzanti/competitivi:**
 - Tubocurarina
 - Amminosteroidi:
 - Rocuronio
 - Vecuronio
 - Benzil-isochinoline:
 - Atracurio
 - Clorofumarati *mixed-onium*:
 - Gantacurio

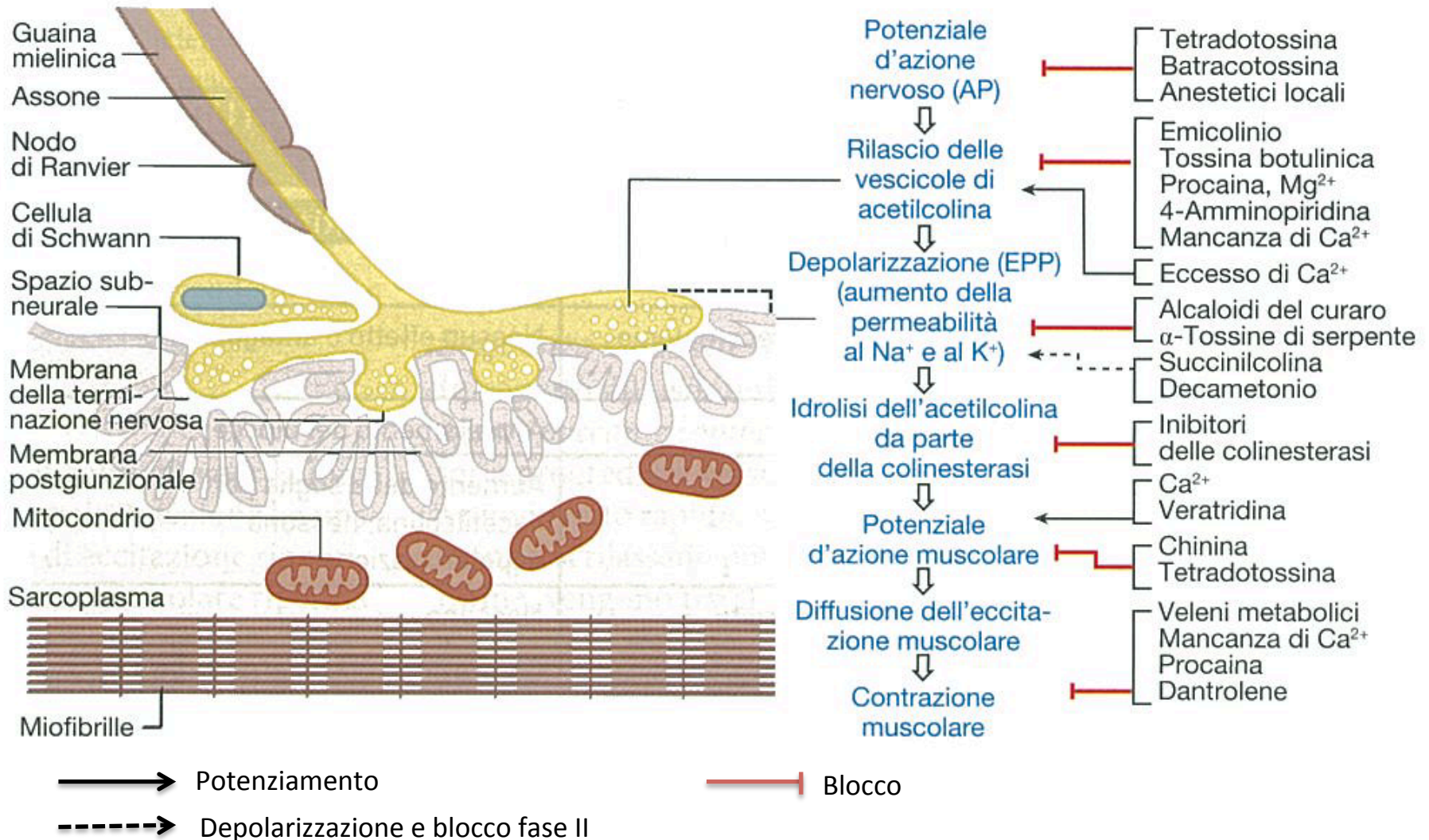
Meccanismo d'azione

- Agonisti competitivi si legano al recettore N_m bloccando competitivamente il legame dell'ACh
- Agenti depolarizzanti depolarizzano la membrana aprendo il canale ma persistono a livello della giunzione neuromuscolare per la loro resistenza all'AChE. La depolarizzazione porta a un breve periodo di eccitazione ripetitiva che può produrre un'eccitazione muscolare ripetuta, seguita dal blocco della trasmissione neuromuscolare e da paralisi flaccida (*blocco di fase I*). Nel tempo e per concentrazioni crescenti, il blocco può convertirsi da blocco di fase I depolarizzante a *blocco di fase II* non depolarizzante.

Confronto tra bloccanti competitivi e bloccanti depolarizzanti

	Bloccanti competitivi (D-Tubocurarina)	Bloccanti depolarizzanti (succinilcolina)
Effetto degli anti-ChE	Annullamento del blocco	Nessun annullamento del blocco
Effetto sulla placca motrice	Aumento della soglia per Ach; nessuna depolarizzazione	Depolarizzazione parziale persistente
Effetto eccitatorio iniziale sul muscolo striato	Nessuno	Fascicolazioni transitorie

Siti d'azione e interrelazione tra i diversi agenti farmacologici che sono utilizzati per modificare la neurotrasmissione e l'accoppiamento eccitazione-contrazione



Sequenza e caratteristiche della paralisi

- Agente bloccante **competitivo**:
 - Piccoli muscoli a movimento rapido si rilassano più velocemente di quelli degli arti e del tronco;
 - Alla fine si paralizzano i muscoli intercostali e il diaframma;
 - Il recupero dei muscoli dalla paralisi avviene nell'ordine inverso
- Agente bloccante **depolarizzante**:
 - Sopraggiungono in breve tempo fascicolazioni muscolari a livello toracico e addominale
 - Il rilassamento avviene entro 1 minuto, in 2 minuti raggiunge la massima intensità e scompare entro 5 minuti
 - In corrispondenza dell'effetto massimo si verifica solitamente un'apnea transitoria
 - L'effetto della succinilcolina scompare per la rapida idrolisi da parte della BChE

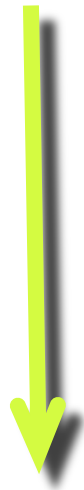
BLOCCANTI NON DEPOLARIZZANTI

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**

Effetti sul SNC e nei gangli

- La tubocurarina e i bloccanti neuromuscolari con struttura amminica quaternaria sono privi di azione a livello centrale
- Il blocco gangliare dei bloccanti neuromuscolari dipende dal composto:
 - La tubocurarina induce un blocco parziale sui gangli autonomi e della midollare del surrene, che è antagonizzato da agenti anti-AChE
 - Il pancuronio, atracurio, vecuronio, doxacurio, pipecuronio, mivacurio e rocuronio hanno minore attività bloccante gangliare
 - Succinilcolina provoca raramente blocco gangliare

ADME

- Composti di ammonio quaternario sono poco assorbiti dal tratto GI
- Gli aminosteroidi sono idrolizzati nel fegato, vecuronio e rocuronio più velocemente → durata d'azione intermedia
- Atracurio metabolizzato da esterasi plasmatiche e per degradazione spontanea → pazienti con insufficienza renale
- Apnea prolungata da succinilcolina → farmacogenetica
- Gantacurio degradato da due meccanismi chimici → durata d'azione estremamente breve

- La scelta dell'agente bloccante neuromuscolare deve basarsi sull'ottenimento di un profilo farmacocinetico appropriato rispetto alla durata della procedura chirurgica, cercando di limitare gli effetti indesiderati e facendo attenzione alle modalità di eliminazione nei pazienti con insufficienza epatica o renale
- Due criteri utili:
 - Natura chimica del farmaco
 - Durata d'azione del farmaco

- **Amminosteroidi:**

- Pancuronio:

- No rilascio di istamina
 - Blocco vagale e tachicardia

- Vecuronio e rocuronio:

- No tachicardia

- **Benzil-isochinoline:**

- No attività vagolitica e bloccante gangliare

- Rilascio di istamina

- Atracurio:

- OK anche in caso di blocco renale

- Mivacurio:

- Ok anche in caso di blocco renale
 - Breve durata d'azione

- Anti-ChE preservano l'Ach endogena e sono usati nel trattamento dell'intossicazione da bloccanti competitivi
- Anti-ChE non antagonizzano l'azione bloccante neuromuscolare del bloccante neuromuscolare depolarizzante
- **Effetti avversi:**
 - Apnea prolungata
 - Collasso cardio-circolatorio
 - Effetti derivanti da rilascio di istamina
 - Anafilassi (raro)