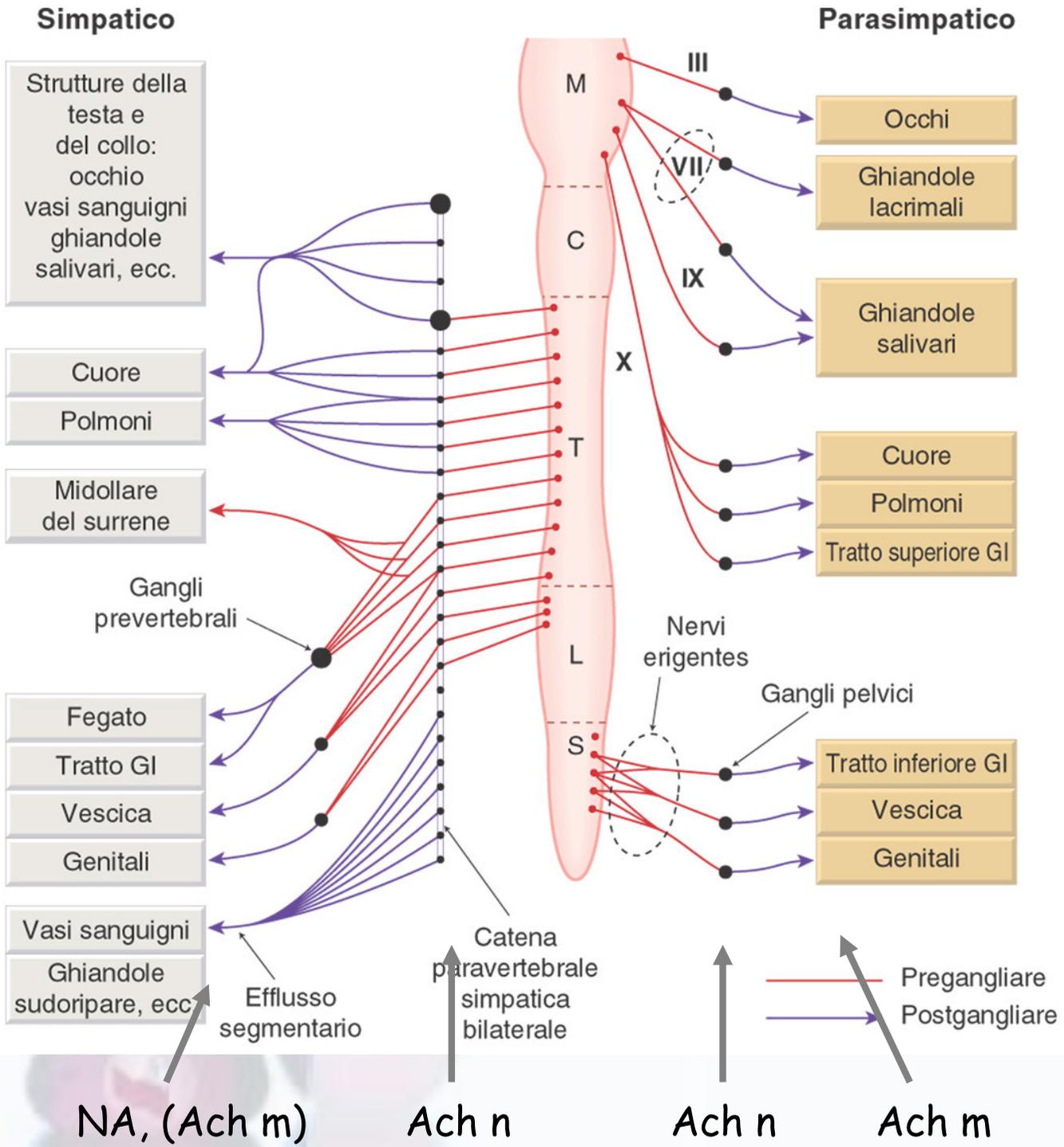


Sistema nervoso autonomo

- Simpatico, parasimpatico e sistema nervoso enterico (plessi nervosi intrinseci del tratto GI)
- Controlla la muscolatura liscia (viscerale e vascolare), le secrezioni esocrine, la frequenza e la forza di contrazione cardiaca e alcuni processi metabolici
- Il sistema simpatico e parasimpatico hanno azioni opposte in alcuni organi (frequenza cardiaca, muscolatura liscia gastrointestinale), ma non in altri (ghiandole salivari, muscolo ciliare)
- L'attività simpatica aumenta durante lo stress, mentre quella parasimpatica predomina durante il riposo



Distribuzione e funzione dei sistemi colinergici

- Sistema nervoso periferico

- Sinapsi fra fibre pregangliari e neuroni postgangliari di entrambe le sezioni del sistema neurovegetativo
- Giunzioni fra le terminazioni del sistema parasimpatico e cellule effettrici ghiandolari, pacemaker cardiache, muscolari lisce
- Giunzioni fra fibre simpatiche postgangliari e ghiandole sudoripare
- Giunzione tra fibre simpatiche che innervano la ghiandola surrenale
- Giunzioni tra motoneuroni spinali e cellule muscolari striate (placca neuromuscolare)

- Sistema nervoso centrale

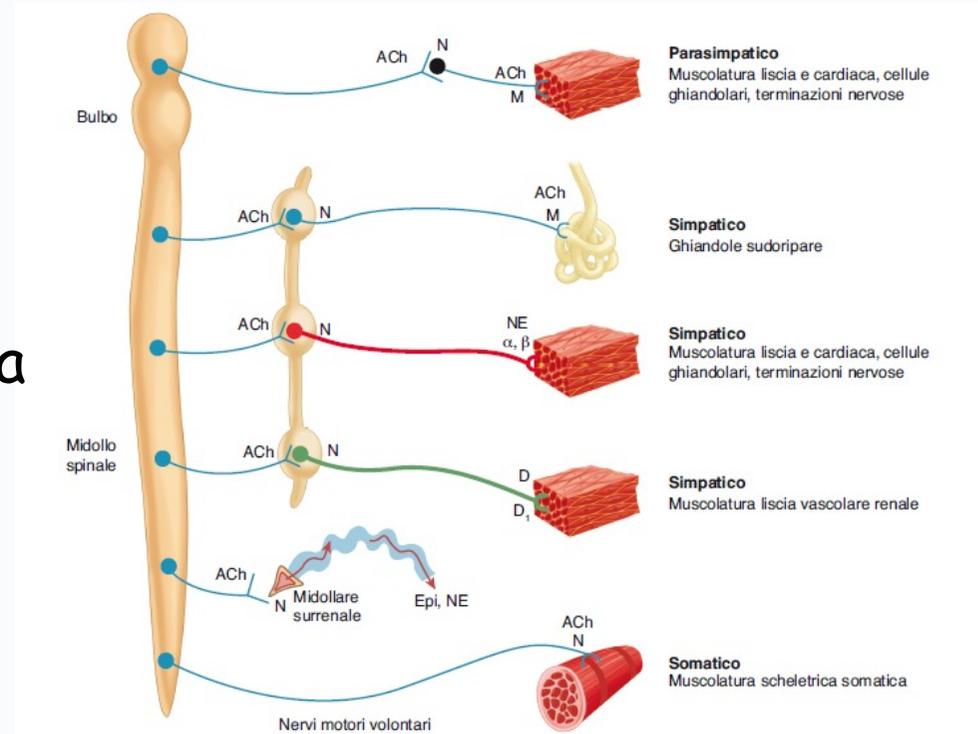
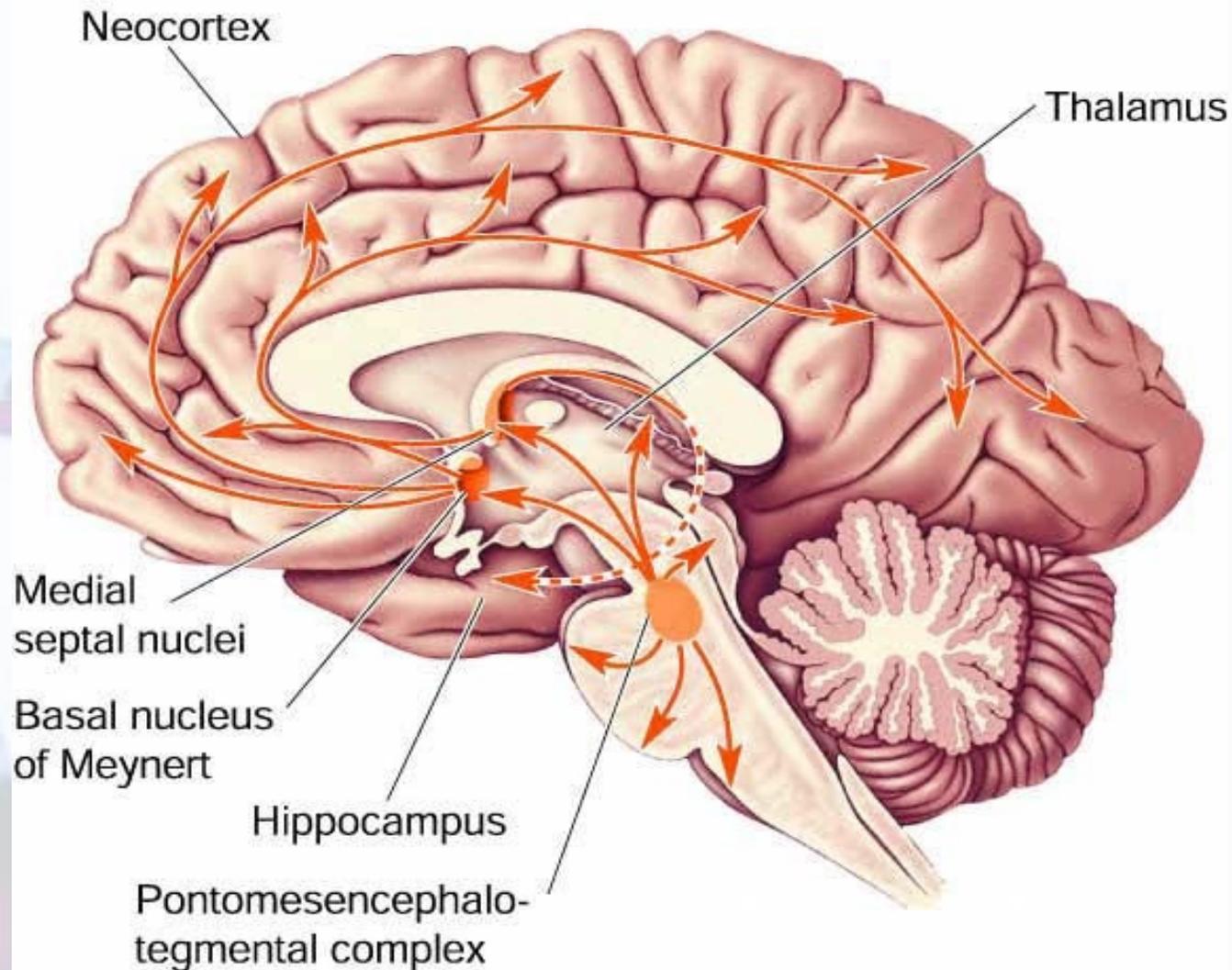
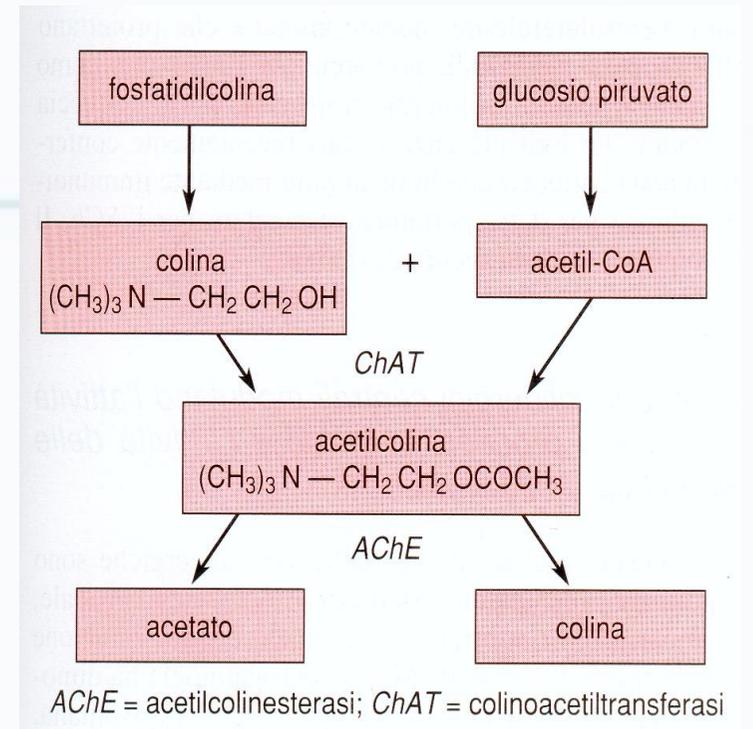
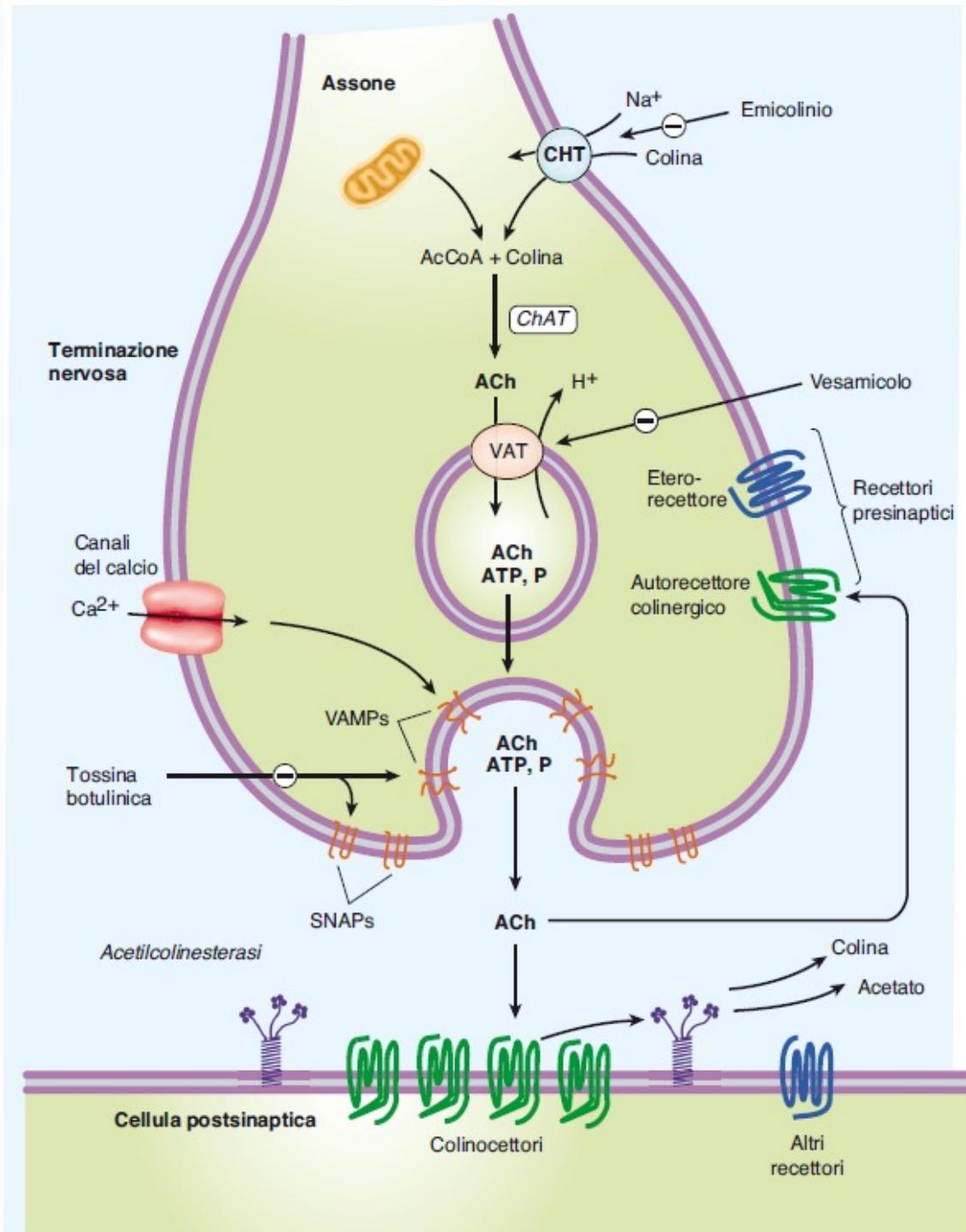


Figura 6-1. Diagramma schematico mette a confronto alcuni aspetti anatomici e neurotrasmettitoriali nei nervi motori autonomi e somatici. Vengono presentati solo i trasmettitori primari. I gangli parasimpatici non vengono presentati in forma figurativa (ma solo schematizzati in alto, N.d.T.) poiché sono localizzati vicino o all'interno della parete dell'organo innervato. Bisogna notare che alcune fibre simpatiche postgangliari liberano acetilcolina o dopamina, piuttosto che noradrenalina. La midollare surrenale, un ganglio simpatico modificato, riceve fibre simpatiche pregangliari e libera adrenalina e noradrenalina in circolo. (ACh, acetilcolina; D, dopamina ed un suo recettore; A, adrenalina; NA, noradrenalina e suoi recettori; N, recettori nicotinici; M, recettori muscarinici).

Vie colinergiche del SNC





VAMP: proteine di membrana associate alle vescicole

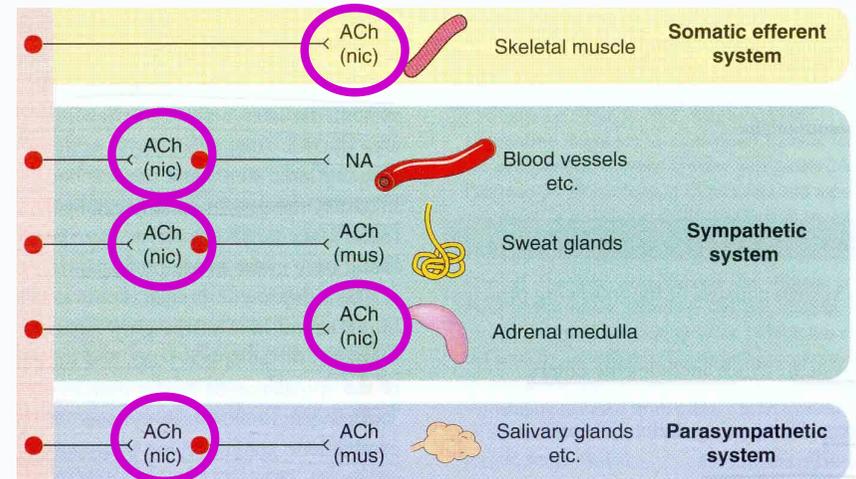
SNAP: proteine associate al sinaptosoma neuronale

VAT: trasportatore associato alle vescicole

Farmaci che interferiscono con la trasmissione colinergica

Farmaci che interagiscono con il recettore nicotinic

- Nella placca neuromuscolare
 - Non depolarizzanti
 - Depolarizzanti
- Nei gangli
 - Stimolanti
 - Bloccanti



Farmaci che interagiscono con il recettore muscarinico

- Agonisti muscarinici
- Antagonisti muscarinici

Farmaci che aumentano la trasmissione colinergica

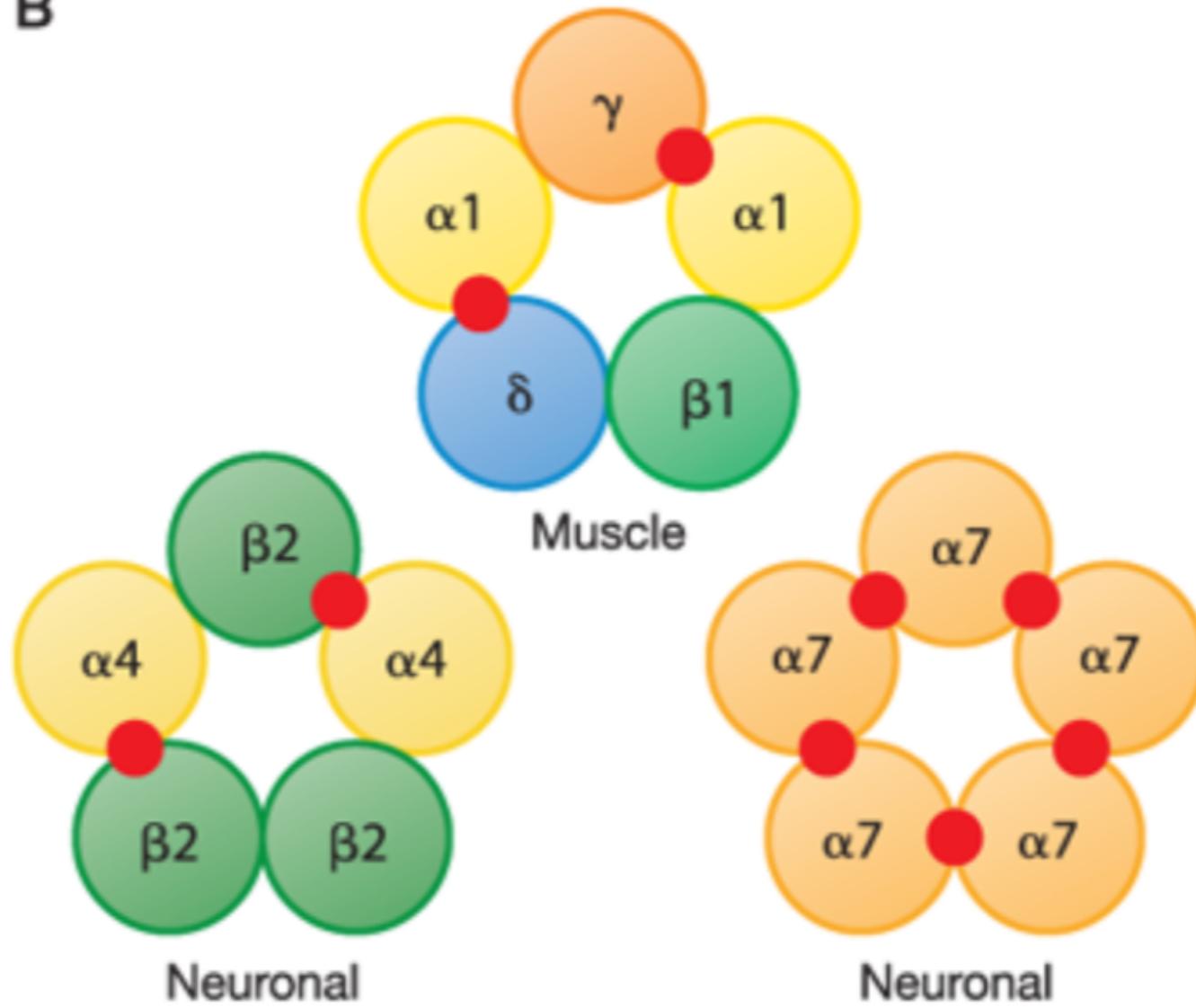
- Inibitori della colinesterasi
- Stimolanti il rilascio di acetilcolina

Recettori n

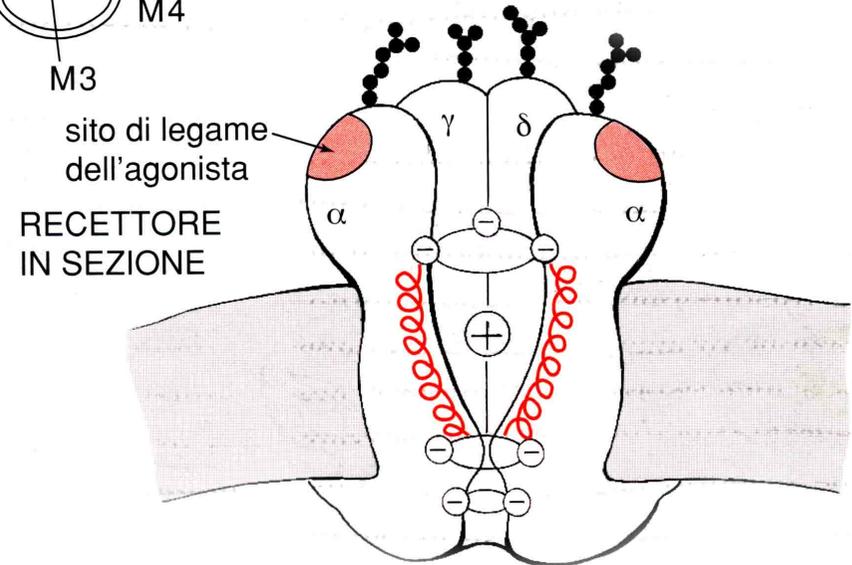
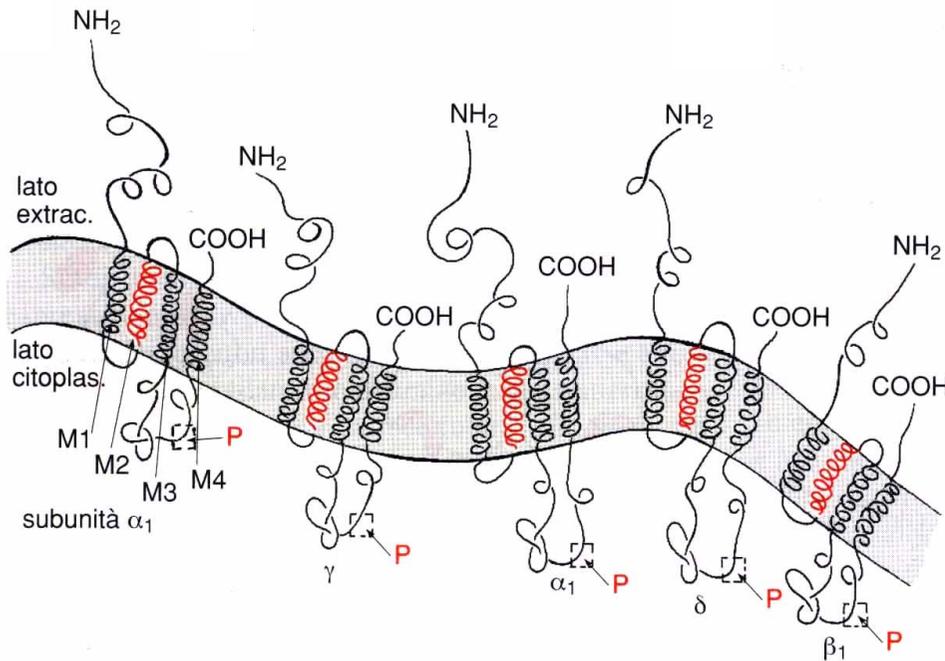
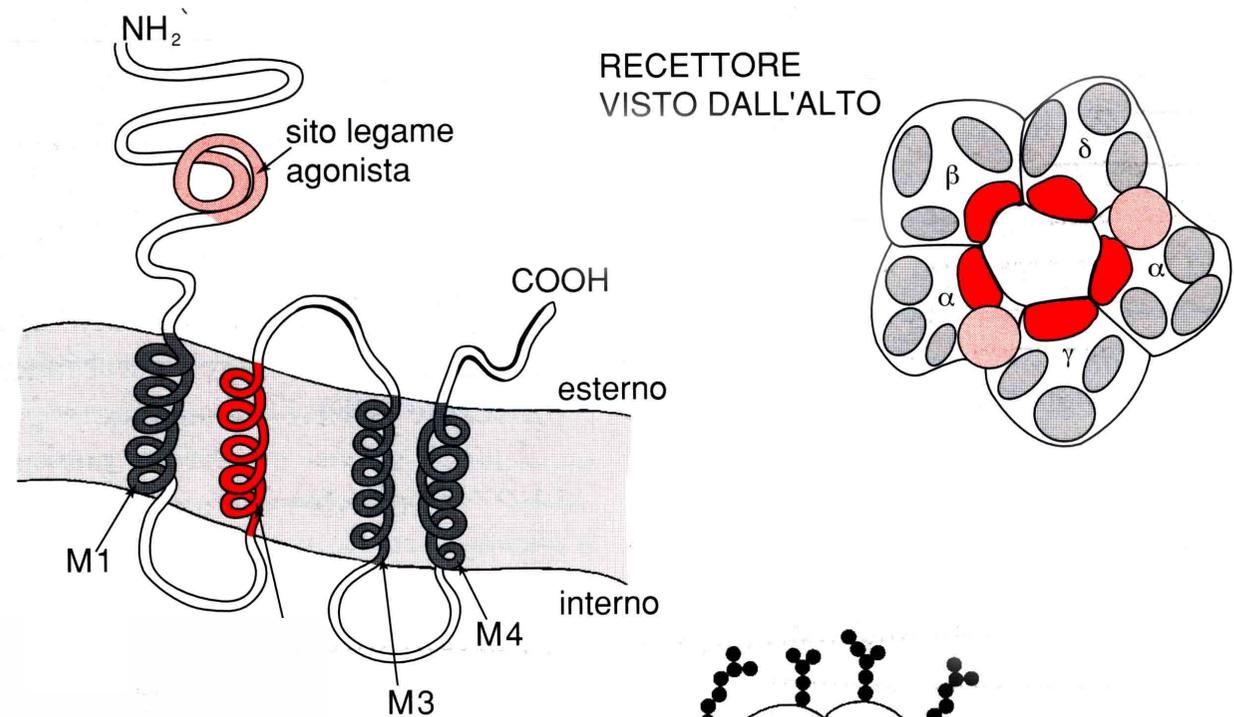


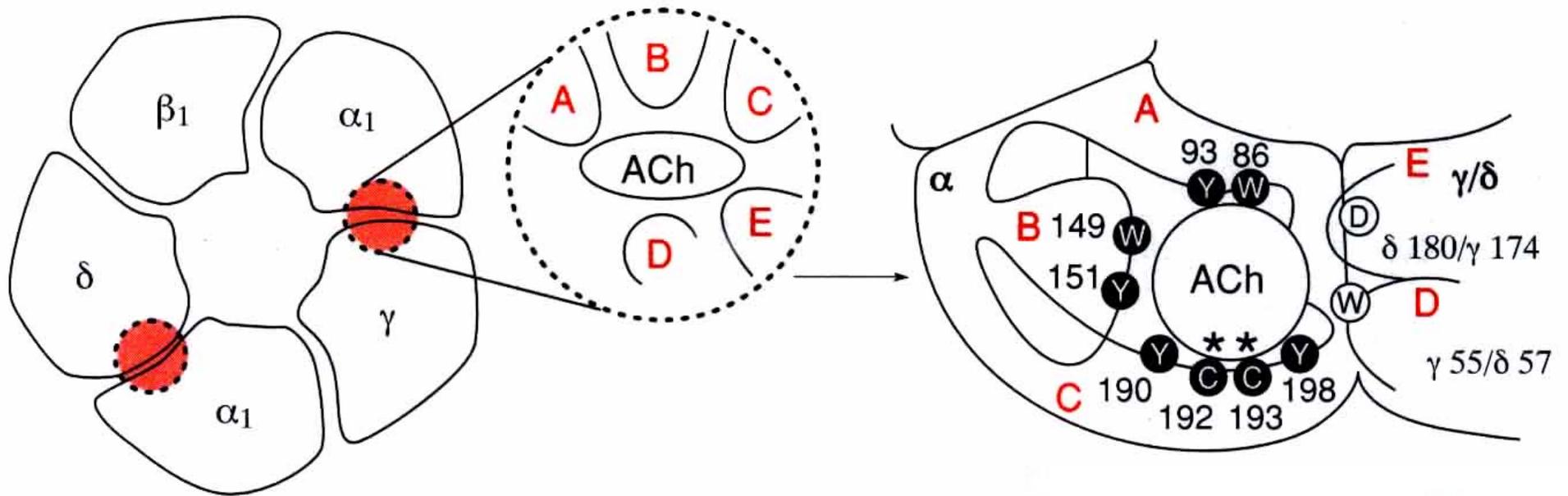
Recettore	Subunità	Agonisti	
Giunzioni neuromuscolari	$(\alpha 1)_2, \beta 1, \gamma, \epsilon$	Ach, carbacolo, succinilcolina	
Gangli e cellule cromaffini	$(\alpha 3)_2, (\beta 4)_3$	Ach, Nicotina)
Sistema nervoso centrale	$(\alpha 4)_2, (\beta 2)_3$	Nicotina, Ach) Eccitatorio Aumento permeabilità ai cationi (Na^+ e K^+)
	$(\alpha 7)_5$	Epibatidina	Eccitatorio pre e post sinaptica Aumento permeabilità al Ca^{2+})

B

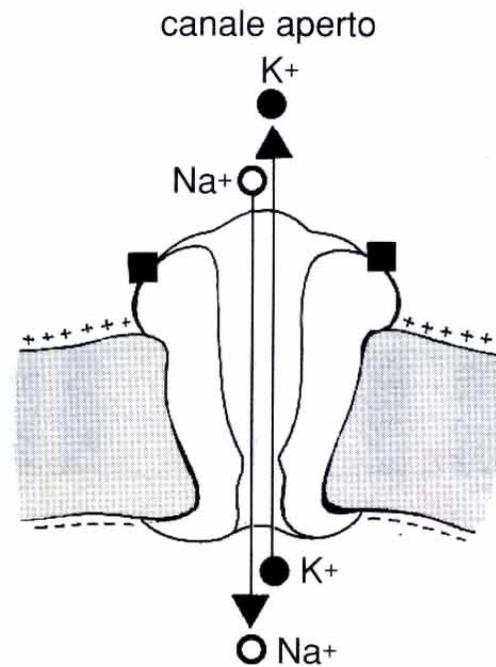
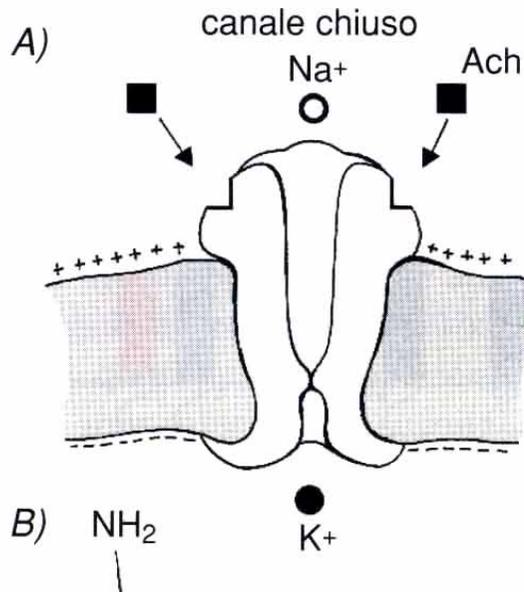
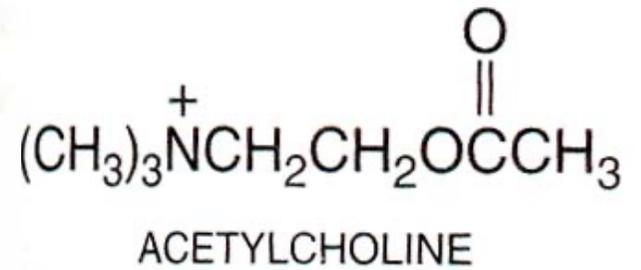


Recettore canale: il recettore nicotinico muscolare



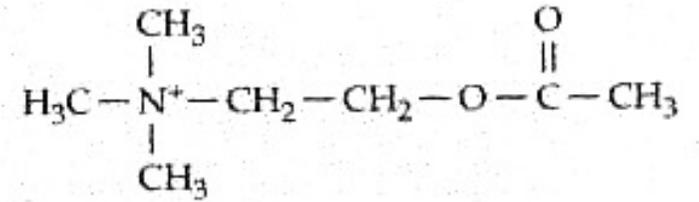


Recettore nicotinic muscolare



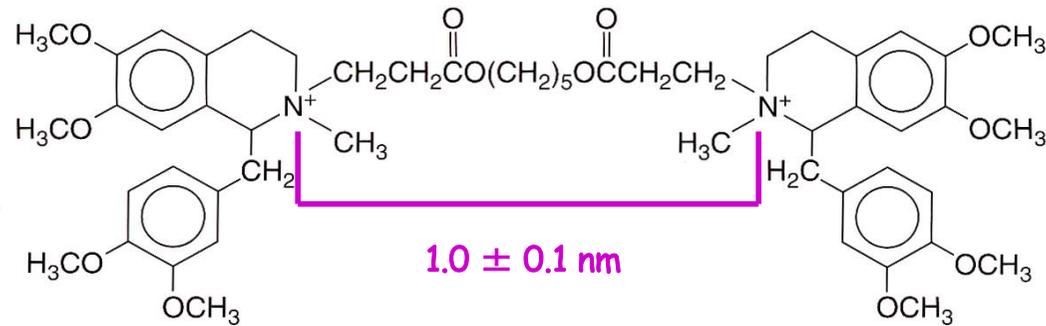
Depolarizzazione e
 aumentata probabilità
 che si possa generare un
 potenziale d'azione
 (msec)

Curarici

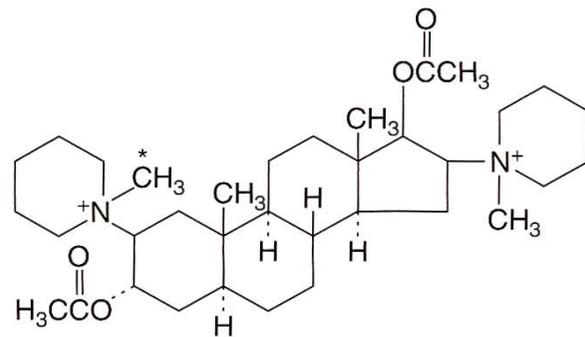


Acetylcholine

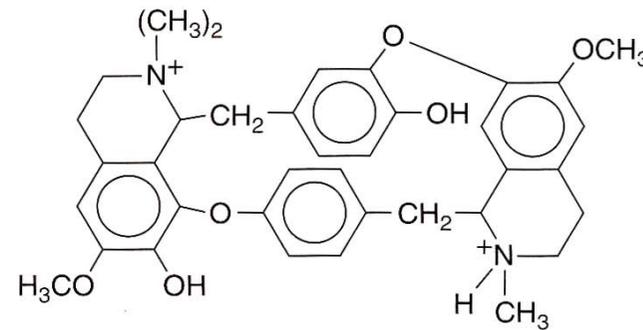
Non depolarizzanti o competitivi



ATRACURIUM

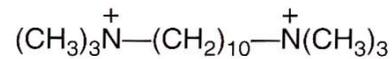


PANCURONIUM

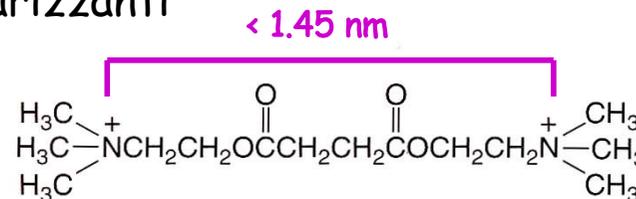


TUBOCURARINE

Depolarizzanti



DECAMETHONIUM



SUCCINYLCOLINE

Curarici

- Provocano paralisi muscolari inibendo la risposta all'acetilcolina del recettore muscolare
- **Non depolarizzanti o competitivi** (d-tubocurarina, pancuronio): si legano al recettore allo stesso sito cui si lega l' ACh e ne inibiscono l' attività. Il blocco può essere rimosso aumentando le concentrazioni di ACh nello spazio sinaptico
- **Depolarizzanti** (succinilcolina): attivano i recettori e causano depolarizzazione della fibra muscolare (fascicolazioni). Non essendo inattivati dalla colinesterasi, inducono la transizione del recettore in uno stato di desensitizzazione

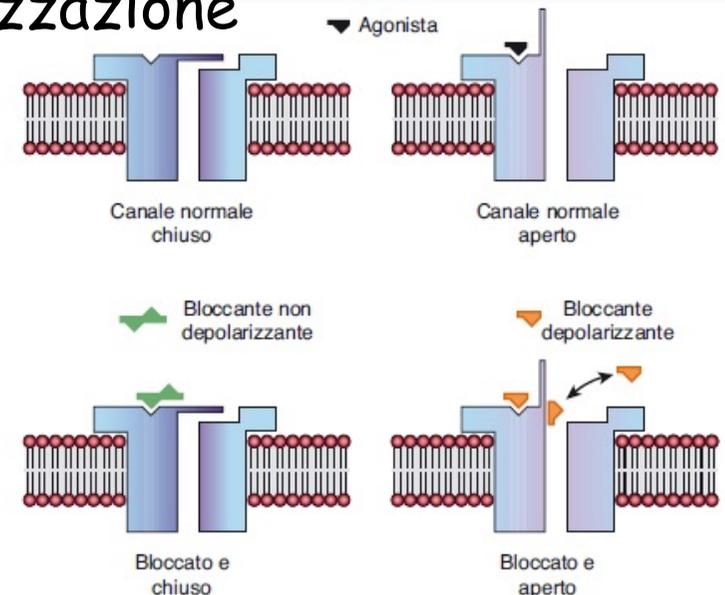


Tabella 27-1. Alcune caratteristiche dei bloccanti neuromuscolari

Farmaci	Vie di eliminazione	Clearance (mL/kg/min)	Durata di azione approssimativa (in min)	Potenza approssimativa relativa alla tubocurarina
Derivati isochinolinici				
Atracurio	Spontanea ¹	6,6	20-35	1,5
Cisatracurio	Prevalentemente spontanea	5-6	25-44	1,5
Doxacurio	Rene	2,7	> 35	6
Metocurina	Rene (40%)	1,2	> 35	4
Mivacurio	Colinesterasi plasmatica ²	70-95	10-20	4
Tubocurarina	Rene (40%)	2,3-2,4	> 50	1
Derivati steroidei				
Pancuronio	Rene (80%)	1,7-1,8	> 35	6
Pipecuronio	Rene (60%) e fegato	2,5-3,0	> 35	6
Rocuronio	Fegato (75-90%) e rene	2,9	20-35	0,8
Vecuronio	Fegato (75-90%) e rene	3-5,3	20-35	6
Agenti depolarizzanti				
Succinilcolina	Colinesterasi plasmatica ² (100%)	> 100	< 8	0,4



¹ Idrolisi enzimatica e non enzimatica di legami esterici.

² Butirilcolinesterasi (Pseudocolinesterasi).



B.G.KATZUNG
S.B.MASTERS
A.J.TREVOR

**FARMACOLOGIA
GENERALE E CLINICA**

PICCIN

Curarici: usi terapeutici

- Sono utilizzati per indurre rilassamento muscolare durante l'anestesia generale e in alcune procedure ortopediche
- Non hanno effetti centrali

Farmaci che interferiscono con la trasmissione colinergica

Farmaci che interagiscono con il recettore nicotinico

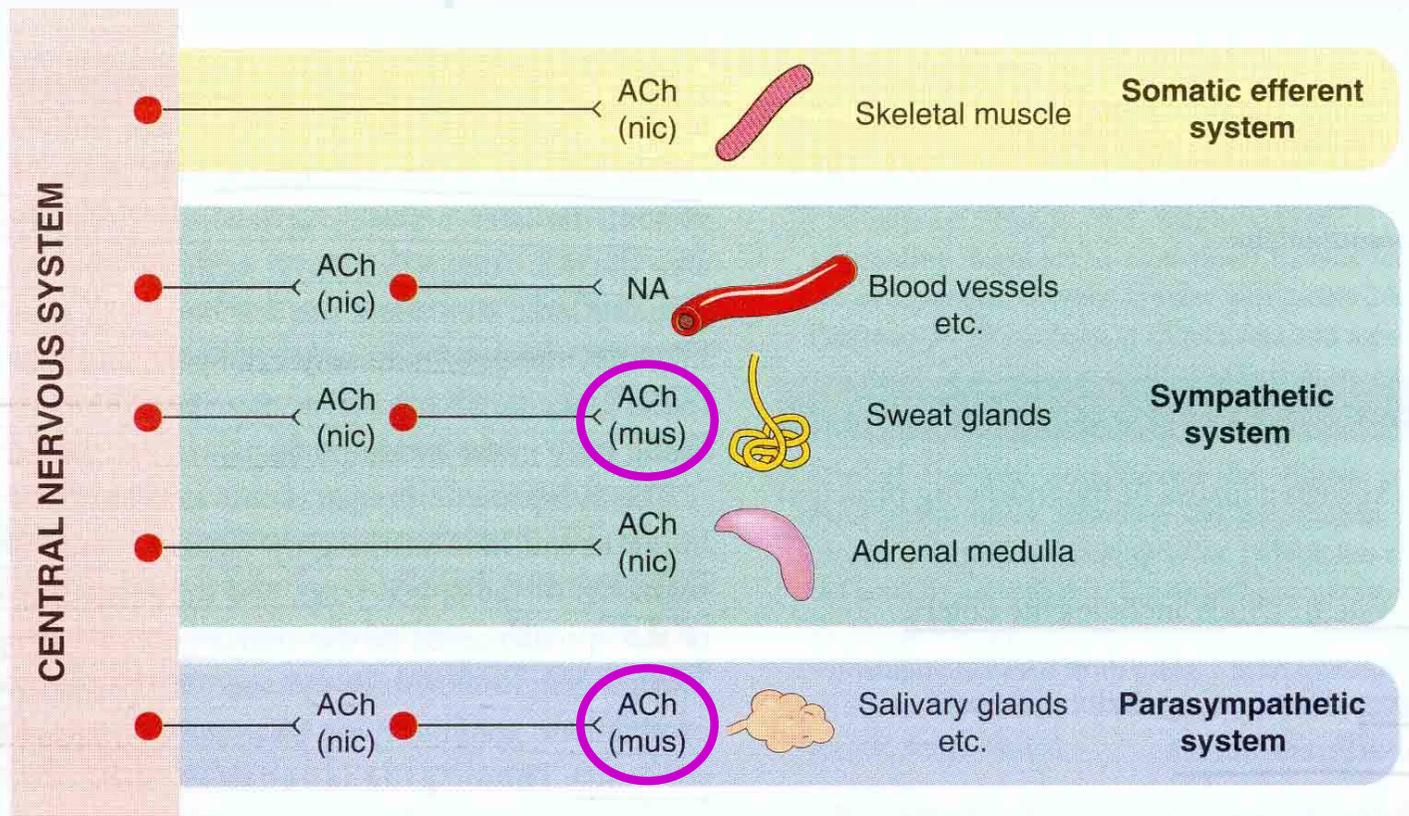
- Nella placca neuromuscolare
 - Non depolarizzanti
 - Depolarizzanti
- Nei gangli
 - Stimolanti (nicotina)
 - Bloccanti (trimetafano)

Farmaci che interagiscono con il recettore muscarinico

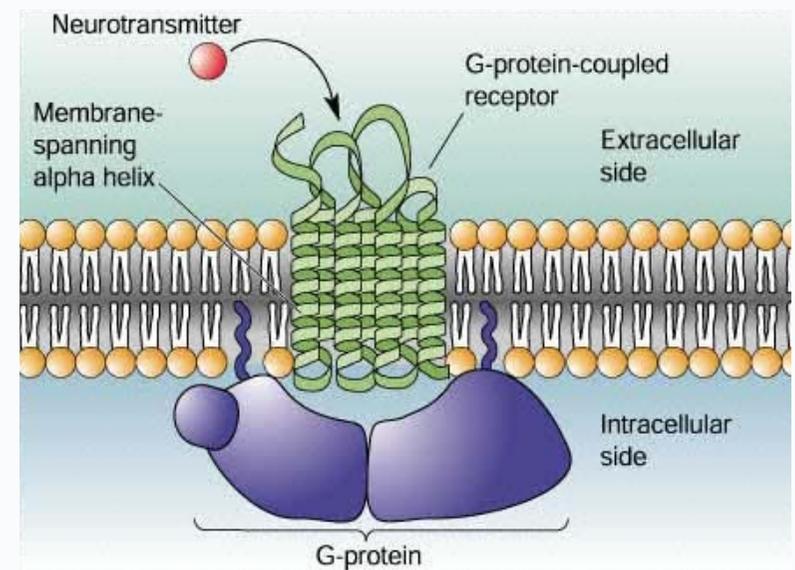
- Agonisti muscarinici
- Antagonisti muscarinici

Farmaci che aumentano la trasmissione colinergica

- Inibitori della colinesterasi
- Stimolanti il rilascio di acetilcolina



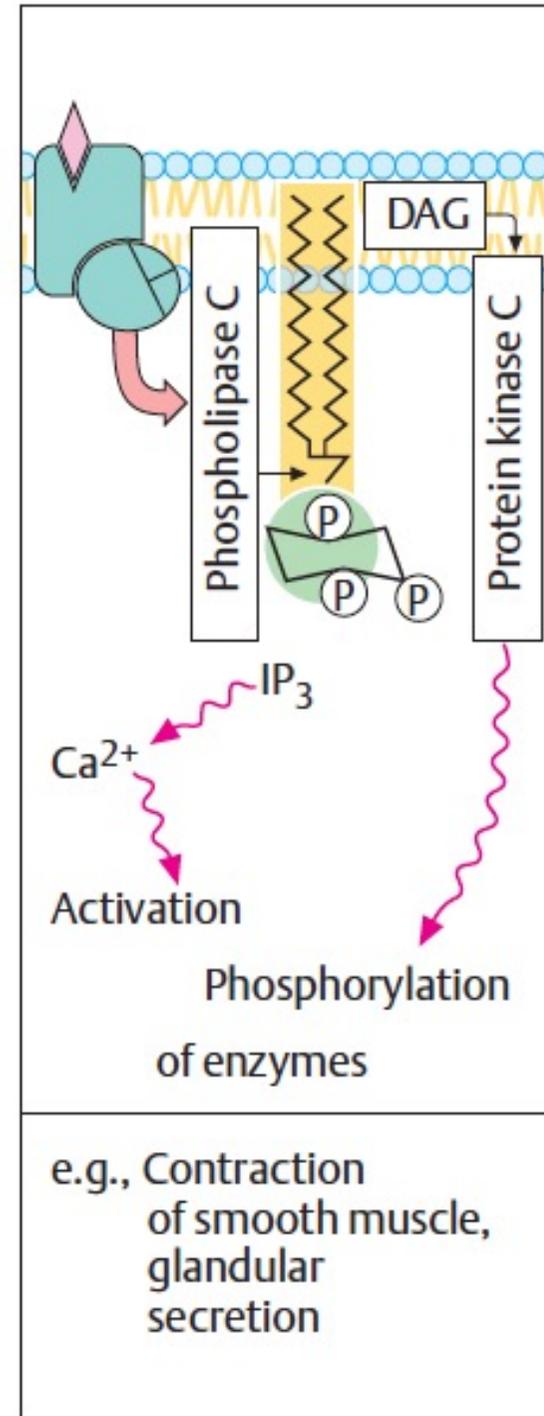
- I recettori muscarinici mediano gli effetti dell' acetilcolina a livello delle sinapsi **parasimpatiche postgangliari** principalmente nel cuore (ridotta forza di contrazione e frequenza), nella muscolatura liscia vascolare (rilasciamento) e viscerale (contrazione) e nelle ghiandole (secrezione)



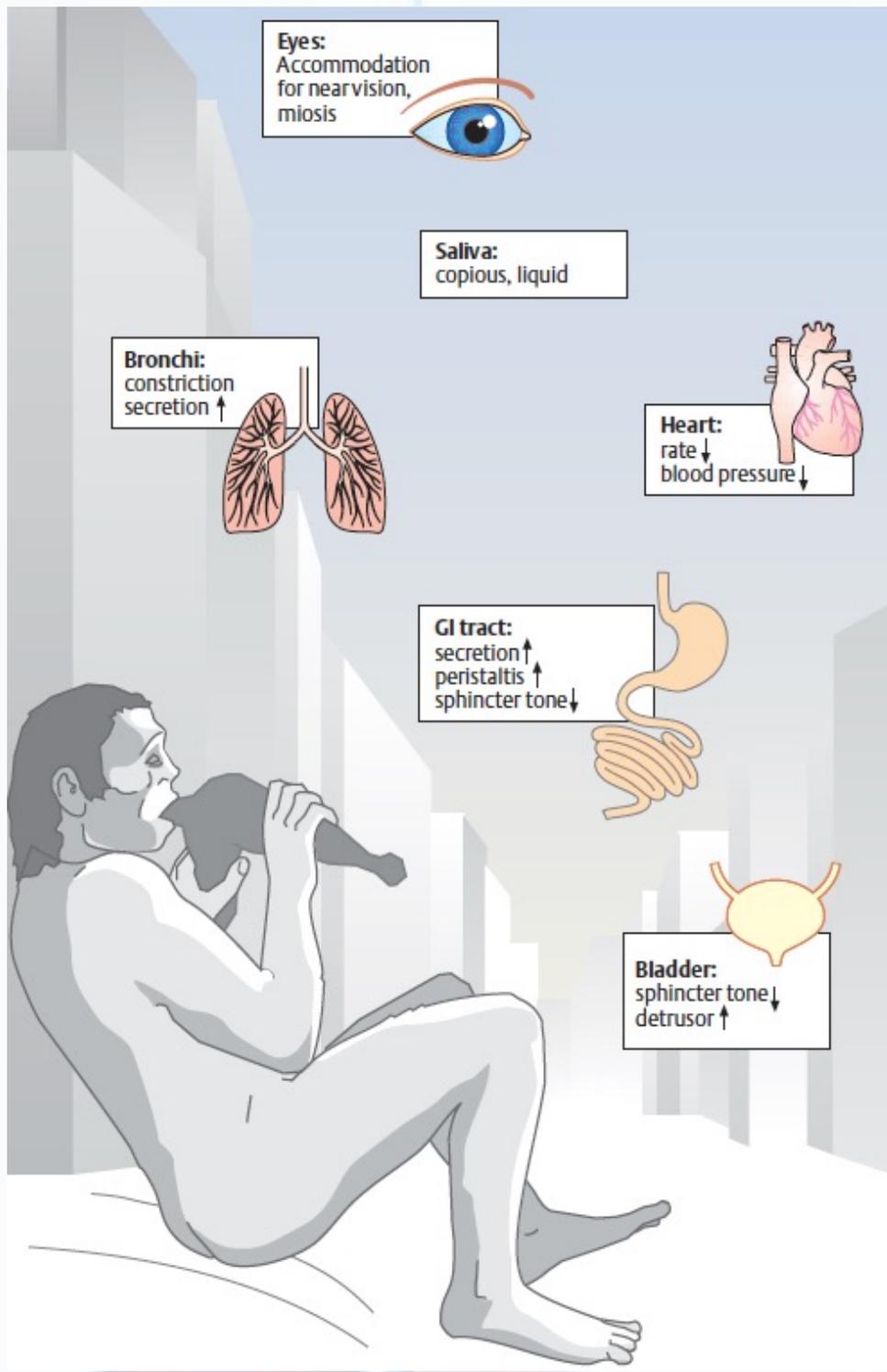
Recettori muscarinici

	M ₁ (nervoso)	M ₂ (cardiaco)	M ₃ (ghiandolare/ muscolatura liscia)	M ₄	M ₅
Localizzazione	Gangli autonomi, cellule parietali gastriche, corteccia cerebrale	Tessuto di conduzione, SNC	Ghiandole esocrine, muscoli lisci: tratto GI, vie aeree, vescica, occhio; endotelio	SNC	SNC, sostanza nigra, muscoli ciliari dell'iride
Agonista	ACh	ACh	ACh	ACh	ACh
Antagonista	Atropina, Pirenzepina	Atropina,	Atropina, Darifenacina	Atropina, MT3	Atropina,
Meccanismo di trasduzione	↑ IP ₃ /DAG ↓ conduttanza del K ⁺	↓ cAMP ↑ conduttanza del K ⁺ ↓ conduttanza del Ca ²⁺	↑ IP ₃ /DAG ↑ [Ca ²⁺]	↓ cAMP	↑ IP ₃ /DAG
Risposta funzionale	Eccitazione SNC, secrezione gastrica, <i>memoria?</i>	Inibizione cardiaca e neurale	Secrezione gastrica e salivare, contrazione muscolo liscio GI, accomodazione oculare		

Sistemi effettori recettori M_1 , M_3 e M_5



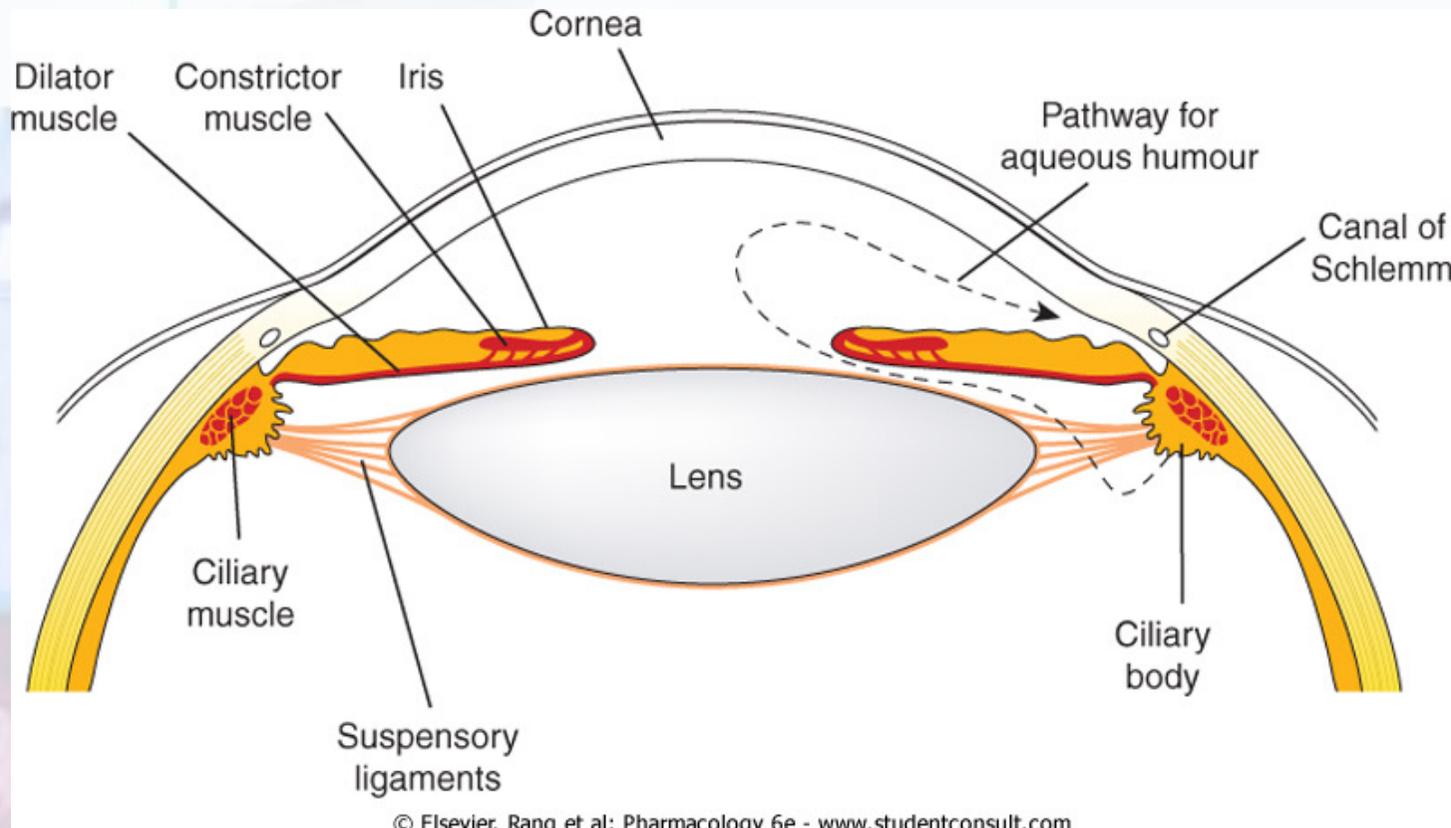
Agonisti muscarinici (colinomimetici diretti)



- Aumentata secrezione delle ghiandole esocrine (M_3)
- Contrazione della muscolatura liscia non vascolare intestinale, bronchiale e vescicale (M_3)

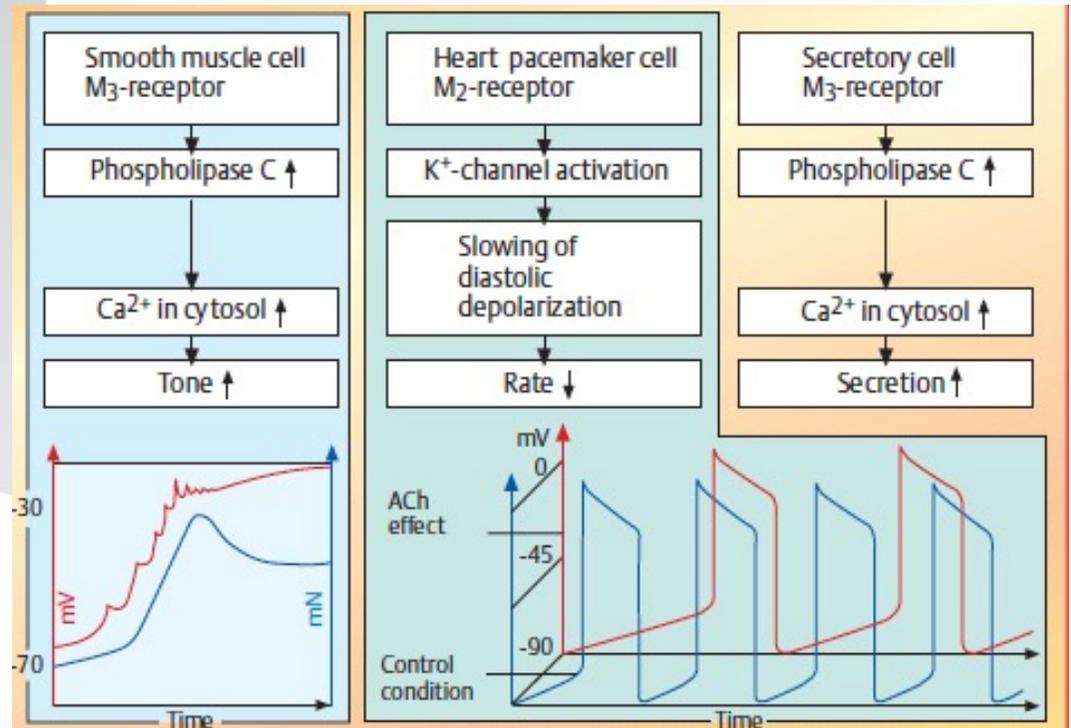
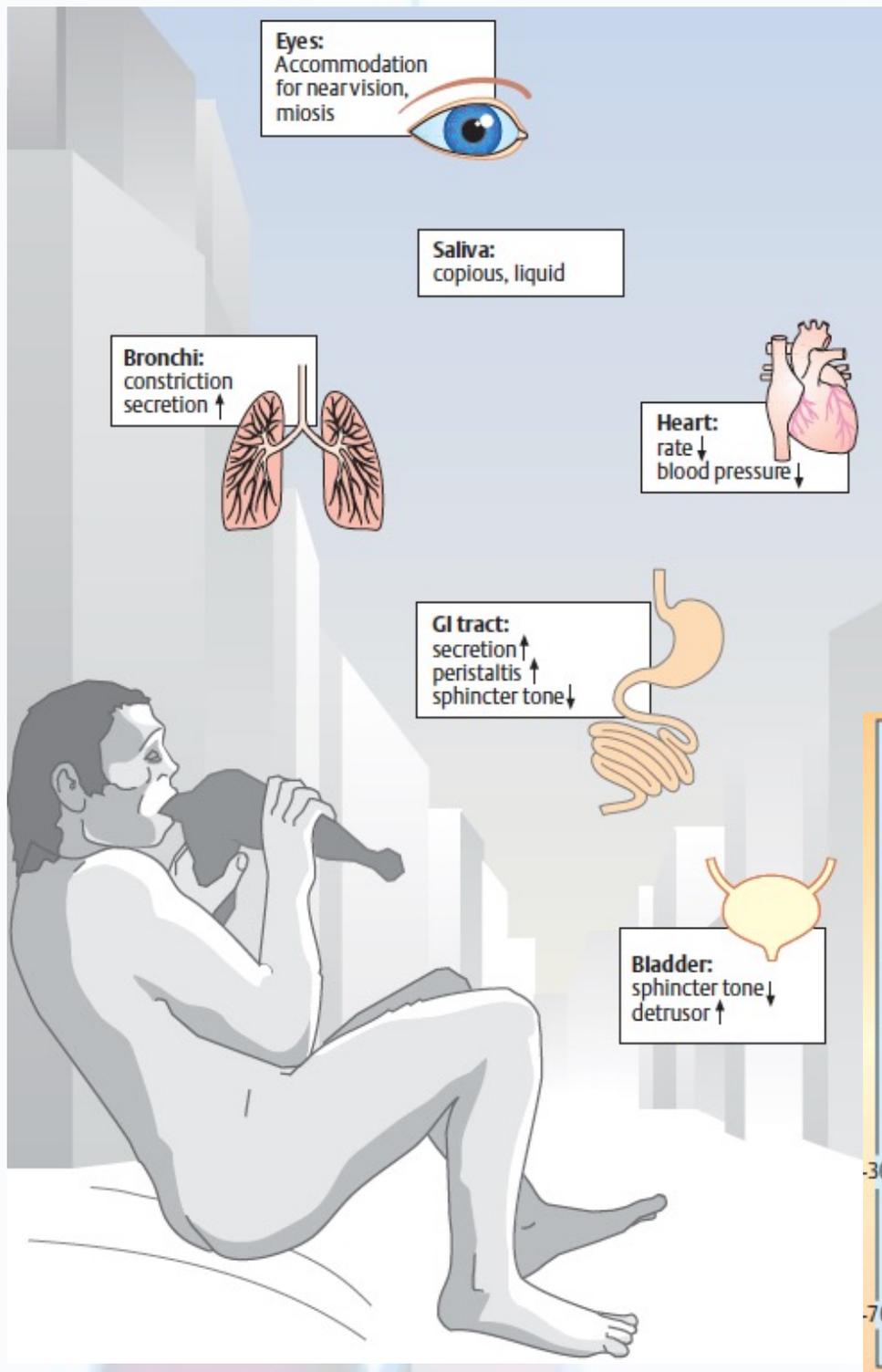
Agonisti muscarinici

- Contrazione del muscolo ciliare (visione da vicino) e costrittore dell'iride (miosi) (M_3)
- Effetti centrali, tremori, ipotermia, percezione aumentata (M_1)



Agonisti muscarinici (colinomimetici diretti)

- **Bradycardia e riduzione della gittata cardiaca (M_2), vasodilatazione, ipotensione (liberazione di NO)**



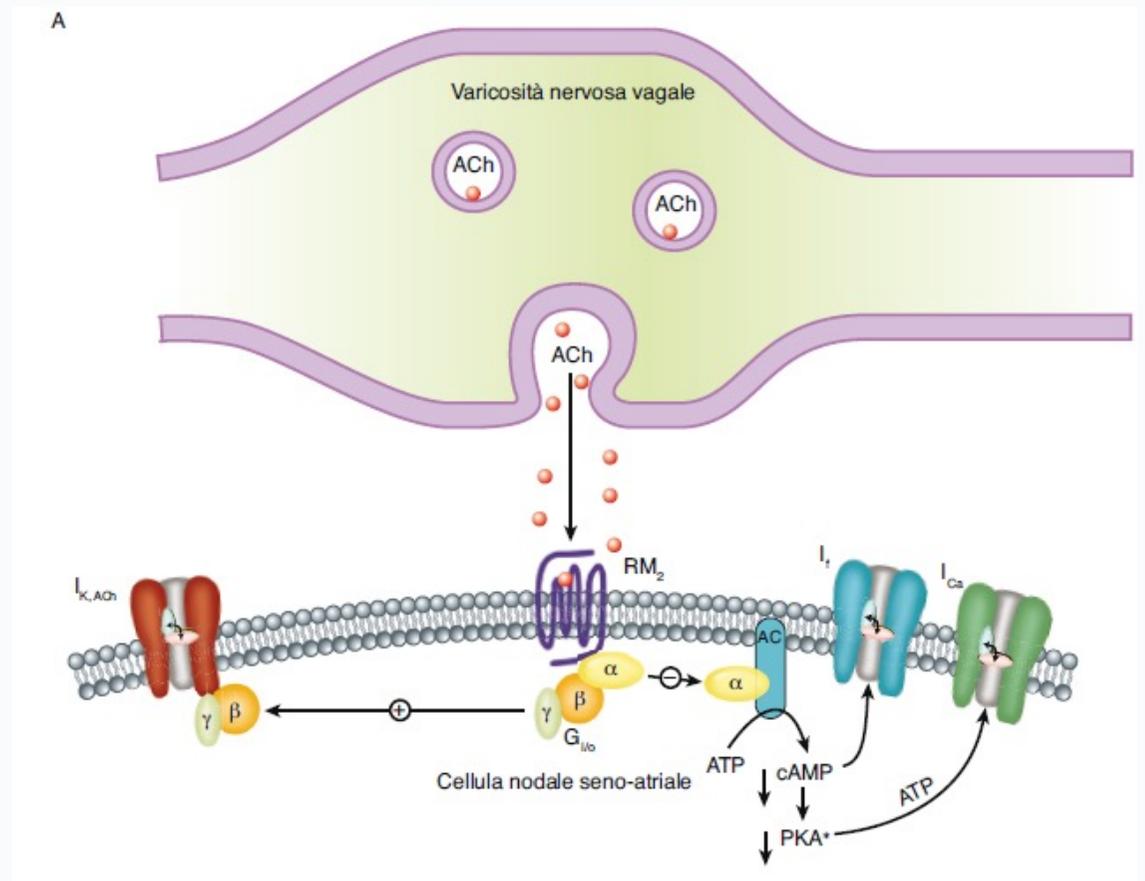
1. aumento della corrente del K ($I_{K_{ACh}}$) nelle cellule muscolari degli atri e nelle cellule dei nodi seno atriale e atrioventricolare

2. una riduzione della corrente lenta del Ca nelle cellule cardiache (I_{Ca})

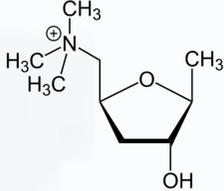
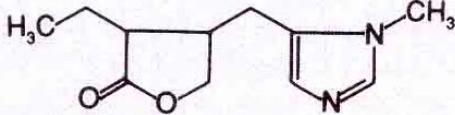
3. una riduzione della corrente del Na attivata dall'iperpolarizzazione (I_f)

Tutte queste azioni contribuiscono al rallentamento della frequenza del pacemaker cardiaco.

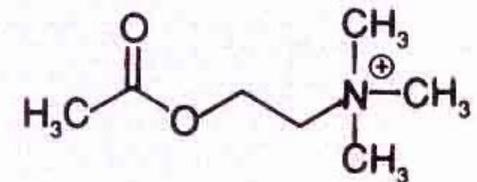
Gli effetti 1 e 2 causano iperpolarizzazione, riduzione della durata del potenziale d'azione e diminuzione dell'attività contrattile cardiaca.



Agonisti muscarinici (parasimpaticomimetici)

	Farmaco		Indicazione terapeutica
Alcaloidi	(Muscarina)		
	(Arecolina)		
	Pilocarpina		Miotico, nel glaucoma acuto ad angolo chiuso (prima della chirurgia), xerostomia

Acetylcholine

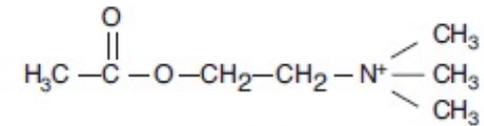


Agonisti muscarinici (parasimpaticomimetici)

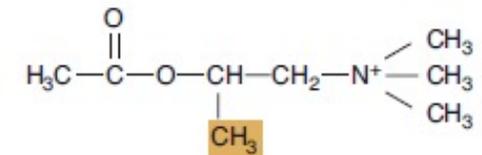
Tabella 7-2. Proprietà degli esteri della colina

Esteri della colina	Suscettibilità alle colinesterasi	Azione muscarinica	Azione nicotinica
Acetilcolina cloruro	++++	+++	+++
Metacolina cloruro	+	++++	Nessuna
Carbacolo cloruro	Trascurabile	++	+++
Betanecolo cloruro	Trascurabile	++	Nessuna

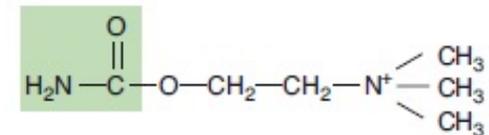
Metacolina: somministrata per inalazione per diagnosi di iperattività bronchiale in pazienti che non presentano asma clinicamente manifesta



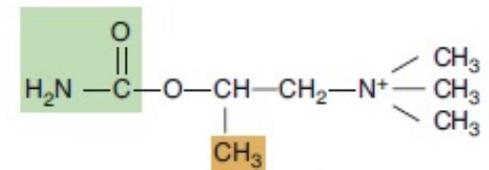
Acetilcolina



Metacolina
(acetil-β-metilcolina)



Carbacolo
(carbamoilcolina)



Betanecolo
(carbamoil-β-metilcolina)



Figura 7-2. Strutture molecolari di quattro esteri della colina. Acetilcolina e metacolina sono esteri dell'acido acetico (rispettivamente con colina e β-metilcolina). Carbacolo e betanecolo sono esteri dell'acido carbammico con gli stessi alcoli.

Farmaci che interferiscono con la trasmissione colinergica

Farmaci che interagiscono con il recettore nicotinico

- Nei gangli
 - Stimolanti
 - Bloccanti
- Nella placca neuromuscolare
 - Non depolarizzanti
 - Depolarizzanti

Farmaci che interagiscono con il recettore muscarinico

- Agonisti muscarinici
- Antagonisti muscarinici

Farmaci che aumentano la trasmissione colinergica

- Inibitori della colinesterasi
- Stimolanti il rilascio di acetilcolina

Antagonisti muscarinici (parasimpaticolitici)

Farmaco

Atropina

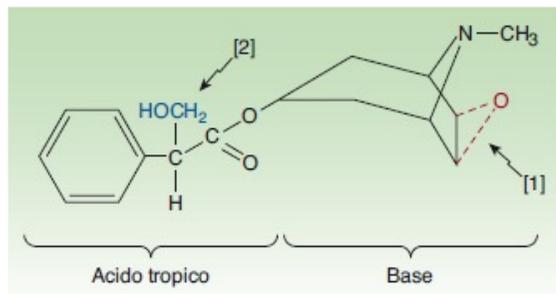


Figura 8-1. Struttura dell'atropina (l'ossigeno in [1] manca) o della scopolamina (ossigeno presente). Nell'omatropina, l'idrossimetile [2] è rimpiazzato da un gruppo ossidrilico, mentre l'ossigeno in [1] è assente.



Atropa belladonna

Effects of **Atropine** in Relation to Dose

DOSE (mg)	EFFECTS
0.5	Slight cardiac slowing; some dryness of mouth; inhibition of sweating
1	Definite dryness of mouth; thirst; acceleration of heart, sometimes preceded by slowing; mild dilation of pupils
2	Rapid heart rate; palpitation; marked dryness of mouth; dilated pupils; some blurring of near vision
5	Previous symptoms marked; difficulty in speaking and swallowing; restlessness and fatigue; headache; dry, hot skin; difficulty in micturition; reduced intestinal peristalsis
≥10	Previous symptoms more marked; pulse rapid and weak; iris practically obliterated; vision very blurred; skin flushed, hot, dry, and scarlet; ataxia, restlessness, and excitement; hallucinations and delirium; coma

The clinical picture of a high (toxic) dose of **atropine** may be remembered by an old mnemonic device that summarizes the symptoms: *Red as a beet, Dry as a bone, Blind as a bat, Hot as firestone, and Mad as a hatter.*

Antagonisti muscarinici (parasimpaticolitici)

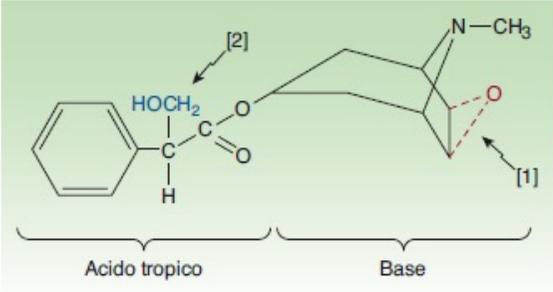
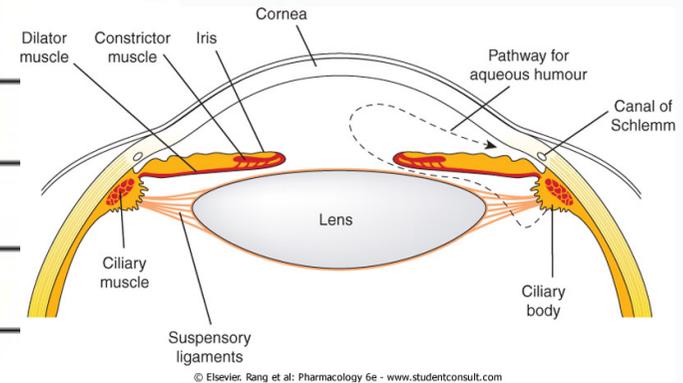
Farmaco	Indicazione terapeutica
<p data-bbox="185 456 436 520">Atropina</p>  <p data-bbox="192 978 779 1066">Figura 8-1. Struttura dell'atropina (l'ossigeno in [1] manca) o della scopolamina (ossigeno presente). Nell'omatropina, l'idrossimetile [2] è rimpiazzato da un gruppo ossidrilico, mentre l'ossigeno in [1] è assente.</p>	<p data-bbox="819 456 1541 520">Nelle bradicardie sinusali</p> <p data-bbox="819 544 2033 679">In preanestesia (riduzione della secrezione salivare, lacrimale, bronchiale),</p> <p data-bbox="819 703 1850 839">Nell'avvelenamento da inibitori delle colinesterasi</p>

Tabella 8-2. Farmaci antimuscarinici usati in oftalmologia

Farmaco	Durata degli effetti (giorni)	Concentrazione usuale (%)
Atropina	7-10	0,5-1
Scopolamina	3-7	0,25
Omatropina	1-3	2-5
Ciclopentolato	1	0,5-2
Tropicamide	0,25	0,5-1



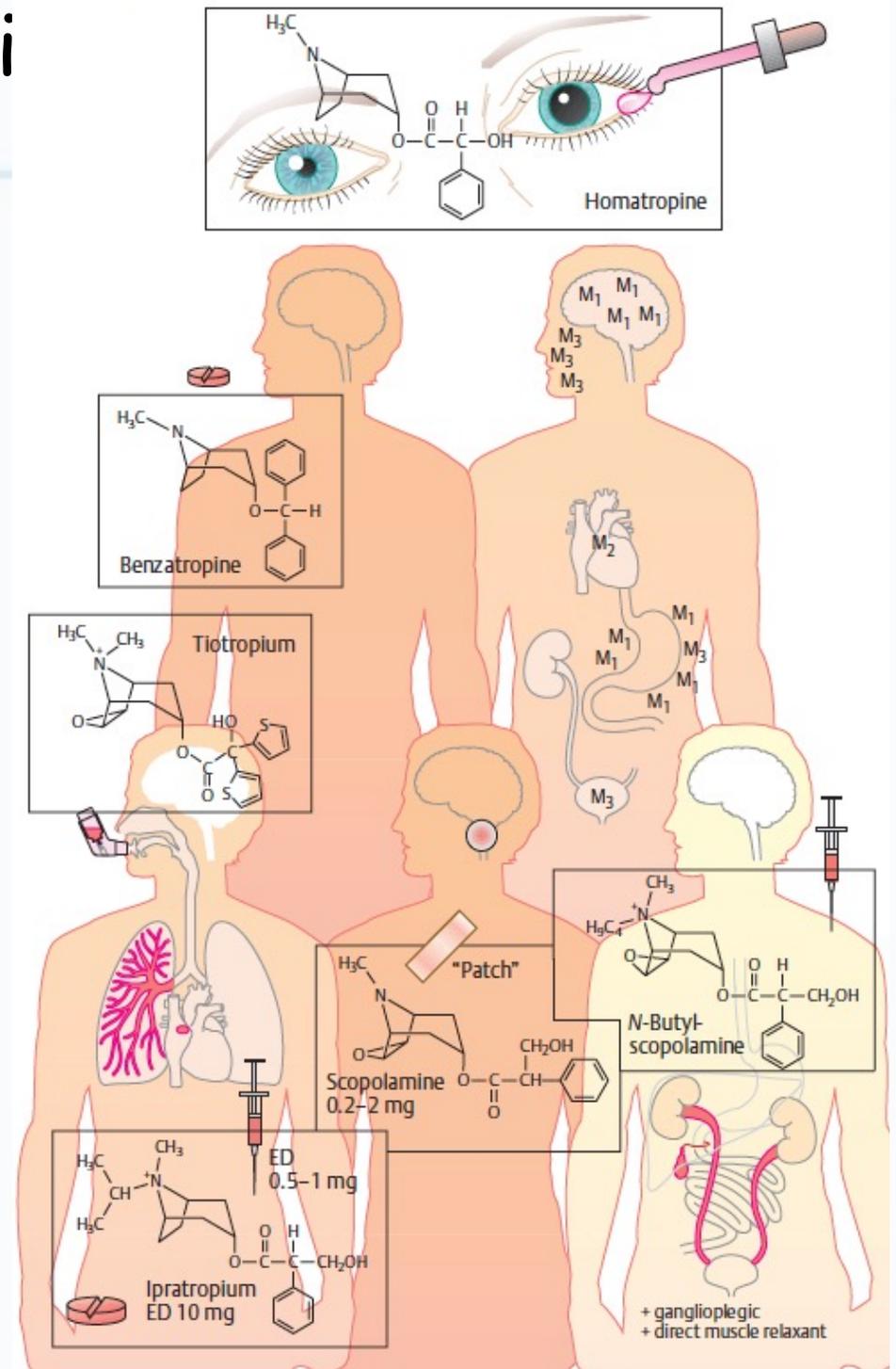
- Per indurre ciclopegia (misura dell'errore rifrattivo i soggetti non collaboranti)
- Per indurre midriasi prolungata
- Per prevenire la formazione di sinechie in caso di uveiti e iriti



B.G.KATZUNG
S.B.MASTERS
A.J.TREVOR
**FARMACOLOGIA
GENERALE E CLINICA**
PCCIN

Antagonisti muscarinici

Farmaco	Indicazione terapeutica
Scopolamina	Anticinetosico
Butilscolopamina	Antispastico (derivato quaternario), per facilitare l'endoscopia...
<i>Ipratropio</i> , tiotropio, aclidinio, umeclidinio	Nel trattamento della BPCO
<i>Pirenzepina</i>	Ulcera gastrica e duodenale (selettiva per i recettori M ₁)
Tolterodina	Iperattività vescicale
Triesifenidile cloridrato	m. di Parkinson e per i sintomi extrapiramidali da antipsicotici



Farmaci che interferiscono con la trasmissione colinergica

Farmaci che interagiscono con il recettore nicotinico

- Nei gangli
 - Stimolanti
 - Bloccanti
- Nella placca neuromuscolare
 - Non depolarizzanti
 - Depolarizzanti

Farmaci che interagiscono con il recettore muscarinico

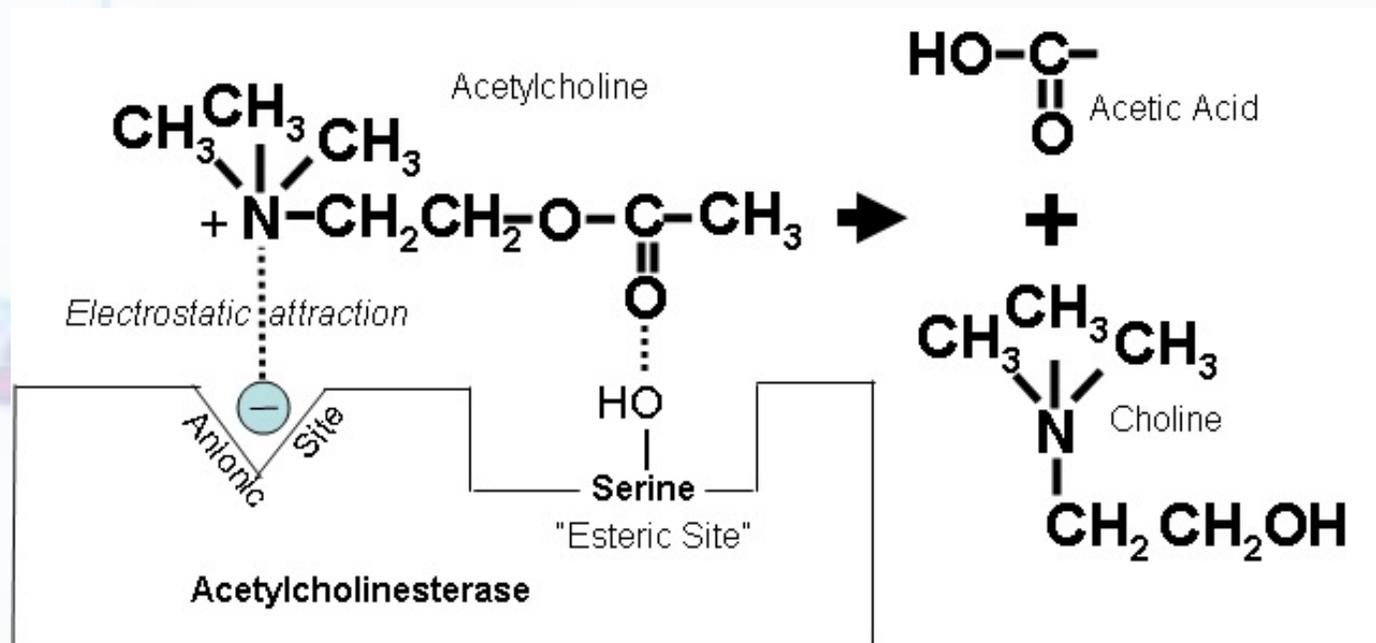
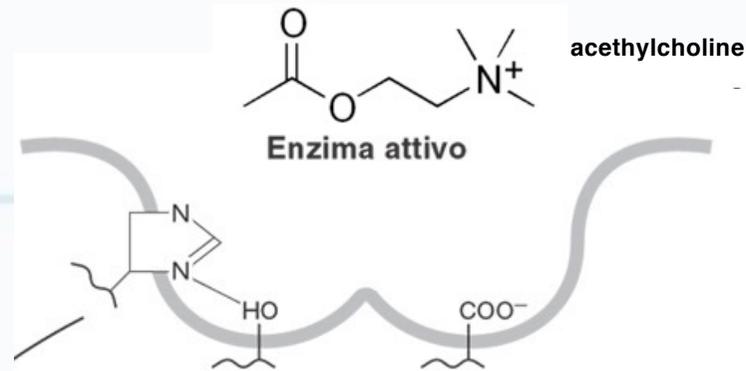
- Agonisti muscarinici
- Antagonisti muscarinici

Farmaci che aumentano la trasmissione colinergica

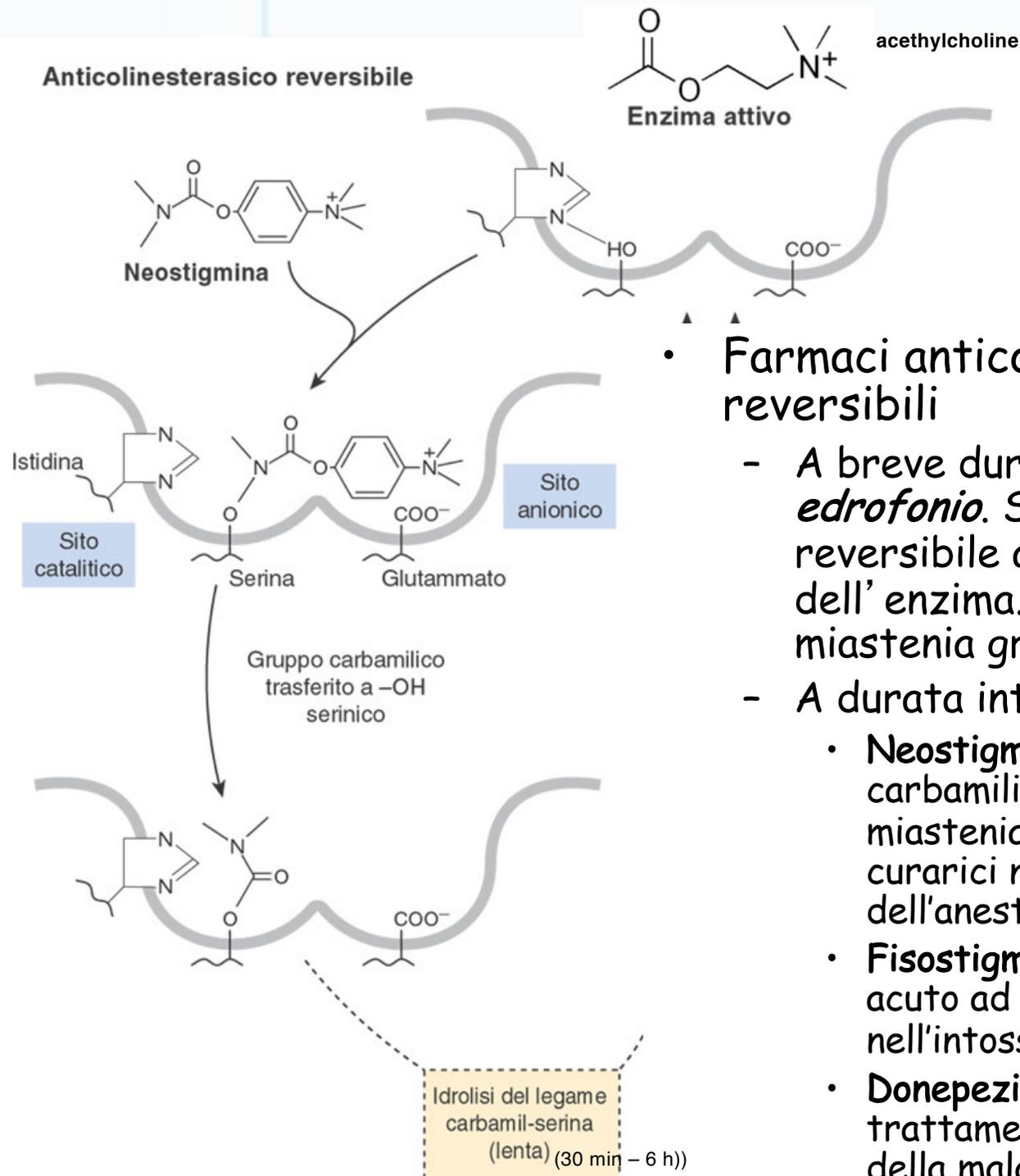
- Inibitori della colinesterasi
- Stimolanti il rilascio di acetilcolina

Colinesterasi

- Appartengono alla famiglia delle serina idrolasi
 - Acetilcolinesterasi. Prevalentemente di membrana, specifica per l' Ach
 - Butirilcolinesterasi o pseudocolinesterasi: poco selettiva, nel plasma e in molti tessuti



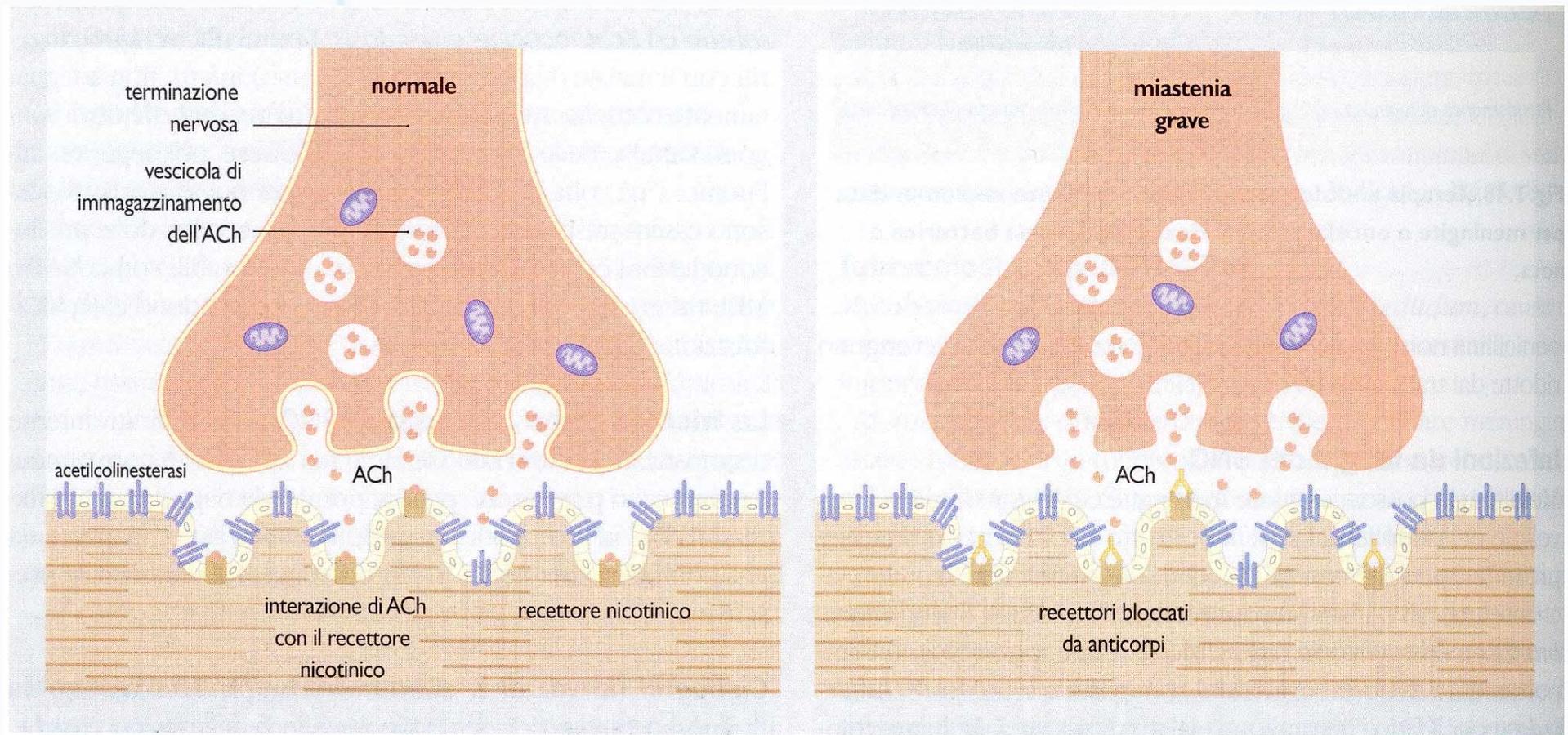
1. legame dell' acetilcolina al sito catalitico (esterico) dell'enzima e idrolisi, con formazione dell'enzima acetilato e liberazione di colina libera
 2. Rapida idrolisi dell'enzima acetilato e ritorno allo stato originale
- l' intero processo avviene in 150 microsecondi



- **Farmaci anticolinesterasici reversibili**

- A breve durata d'azione (5-15 min): **edrofonio**. Si lega in maniera reversibile al sito anionico dell'enzima. Per far diagnosi di miastenia gravis
- A durata intermedia alcune ore):
 - **Neostigmina, piridostigmina** (esteri carbamilici): nella terapia della miastenia, per revertare l'azione dei curarici non depolarizzanti alla fine dell'anestesia
 - **Fisostigmina** (eserina) nel glaucoma acuto ad angolo chiuso, nell'intossicazione da atropina
 - **Donepezil, rivastigmina**: per il trattamento dei disturbi cognitivi della malattia di Alzheimer

Miastenia grave



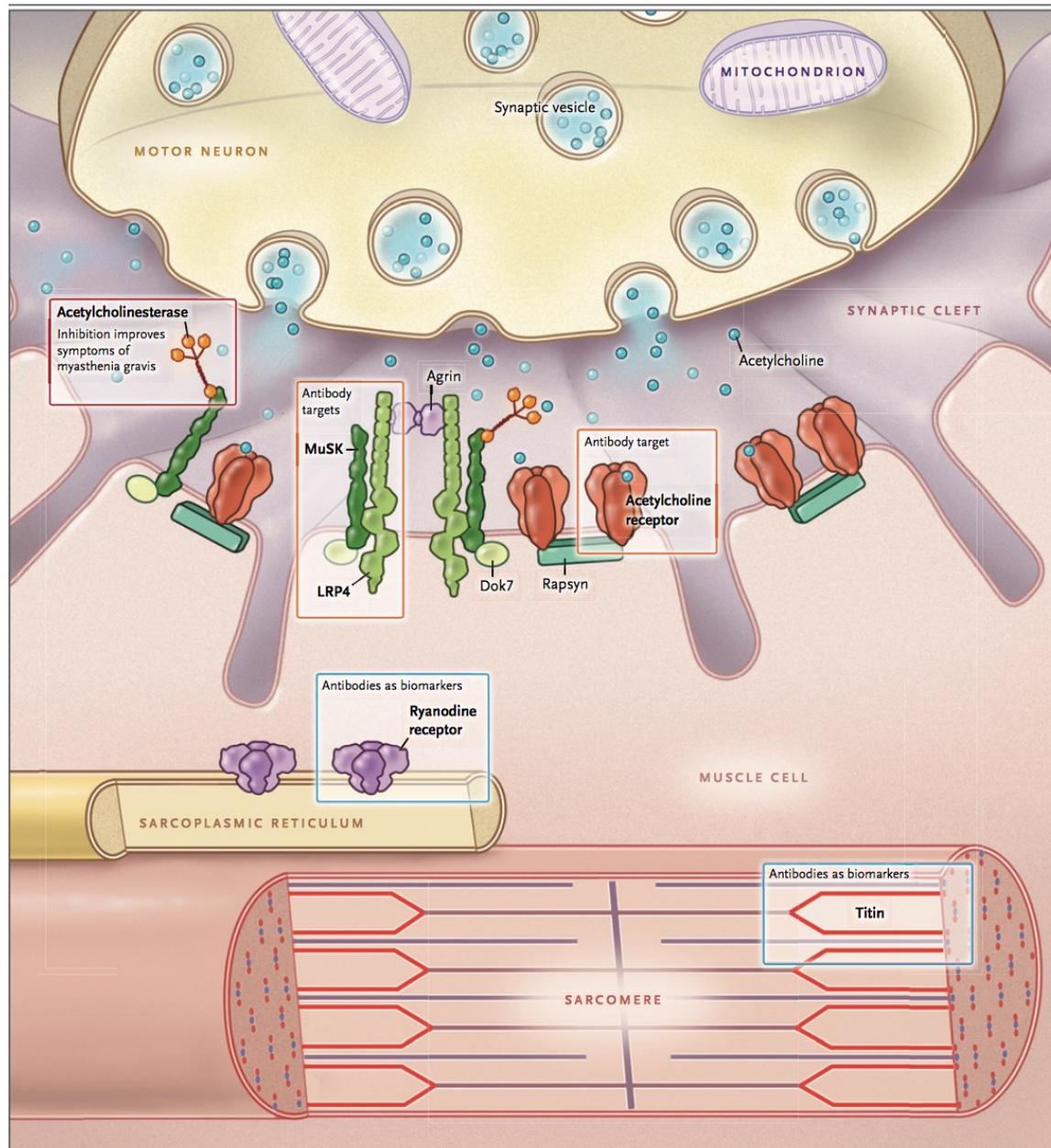
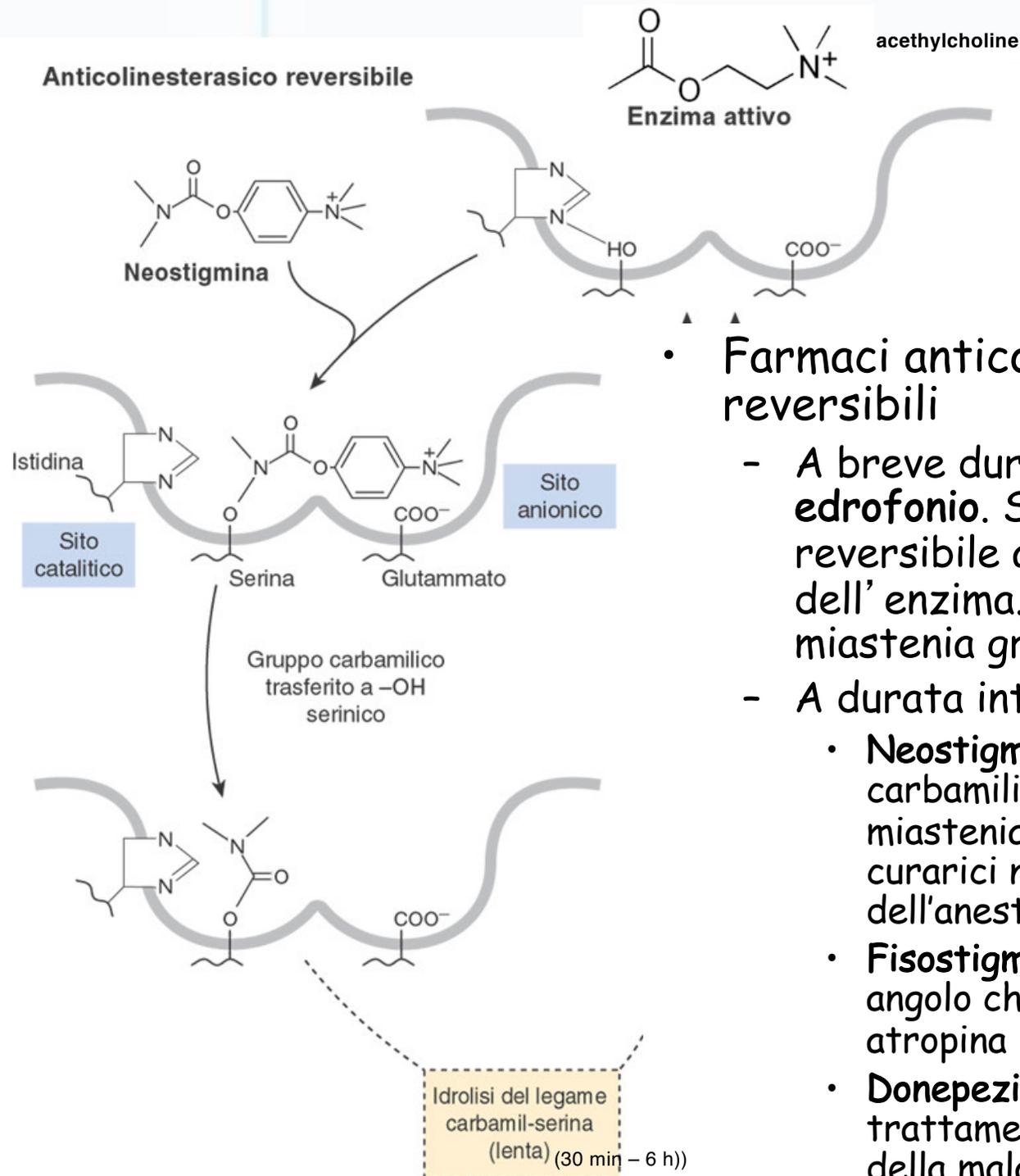


Figure 1. Neuromuscular Junction and Key Elements for the Pathogenesis of Myasthenia Gravis.

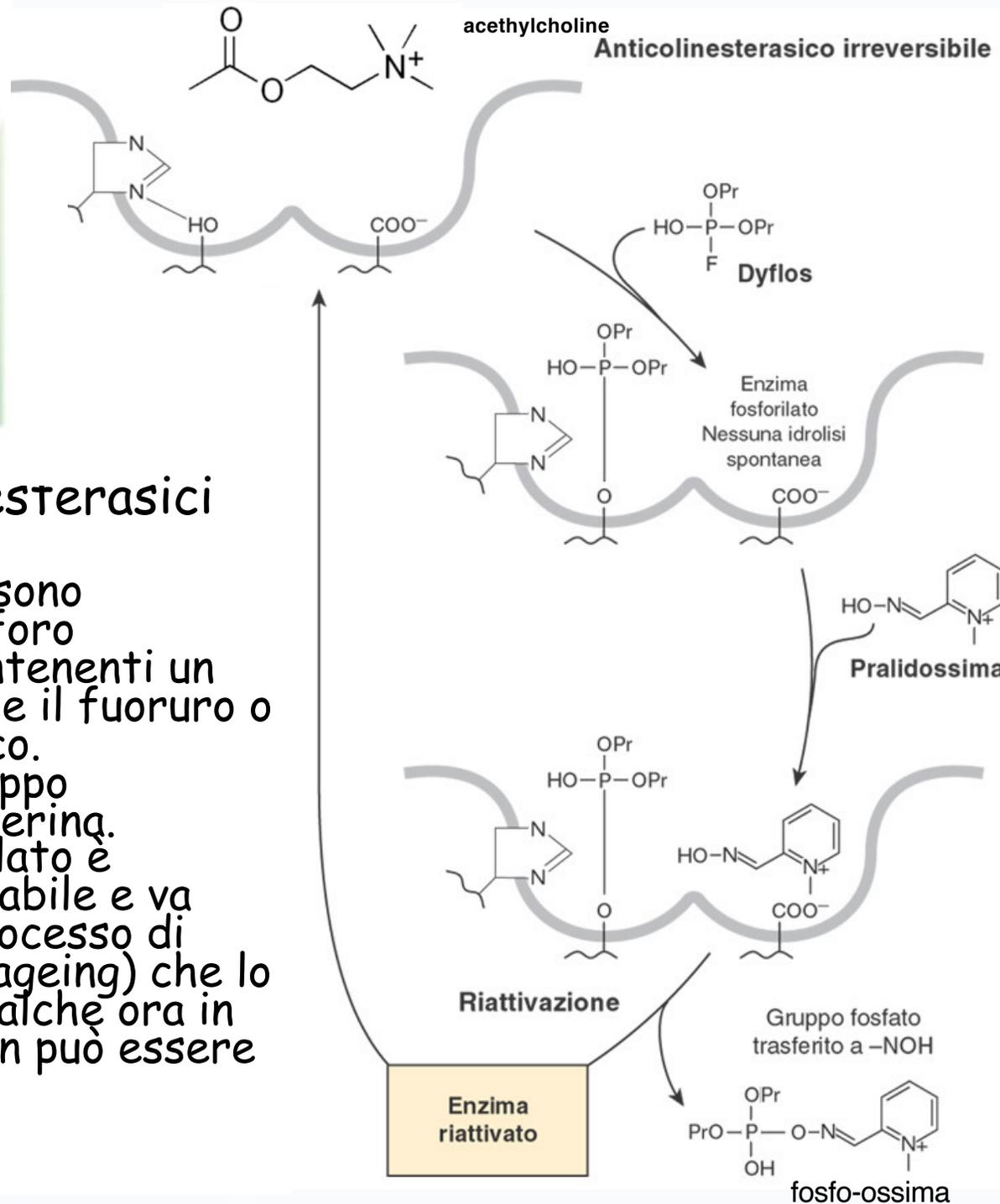
Neuromuscular transmission involves release of presynaptic acetylcholine, which binds to acetylcholine receptors in the postsynaptic membrane. The receptors interact with several other proteins in the membrane, including Dok7 and rapsyn. Mutant Dok7 and rapsyn are important in the development of congenital myasthenia. Antibodies against acetylcholine receptors, as well as antibodies against muscle-specific kinase (MuSK) and lipoprotein receptor–related peptide 4 (LRP4), induce myasthenic weakness. Antibodies against intramuscular proteins titin and ryanodine receptor are relevant biomarkers in some subgroups of myasthenia gravis. Acetylcholine is degraded by local acetylcholinesterase, and acetylcholinesterase inhibition leads to symptomatic improvement in patients with myasthenia gravis.



- **Farmaci anticolinesterasici reversibili**

- A breve durata d'azione (5-15 min): **edrofonio**. Si lega in maniera reversibile al sito anionico dell'enzima. Per far diagnosi di miastenia gravis
- A durata intermedia alcune ore):
 - **Neostigmina, fisostigmina** (esteri carbamilici): nella terapia della miastenia, per revertare l'azione dei curarici non depolarizzanti alla fine dell'anestesia
 - **Fisostigmina** nel glaucoma acuto ad angolo chiuso, nell'intossicazione da atropina
 - **Donepezil, rivastigmina**: per il trattamento dei disturbi cognitivi della malattia di Alzheimer

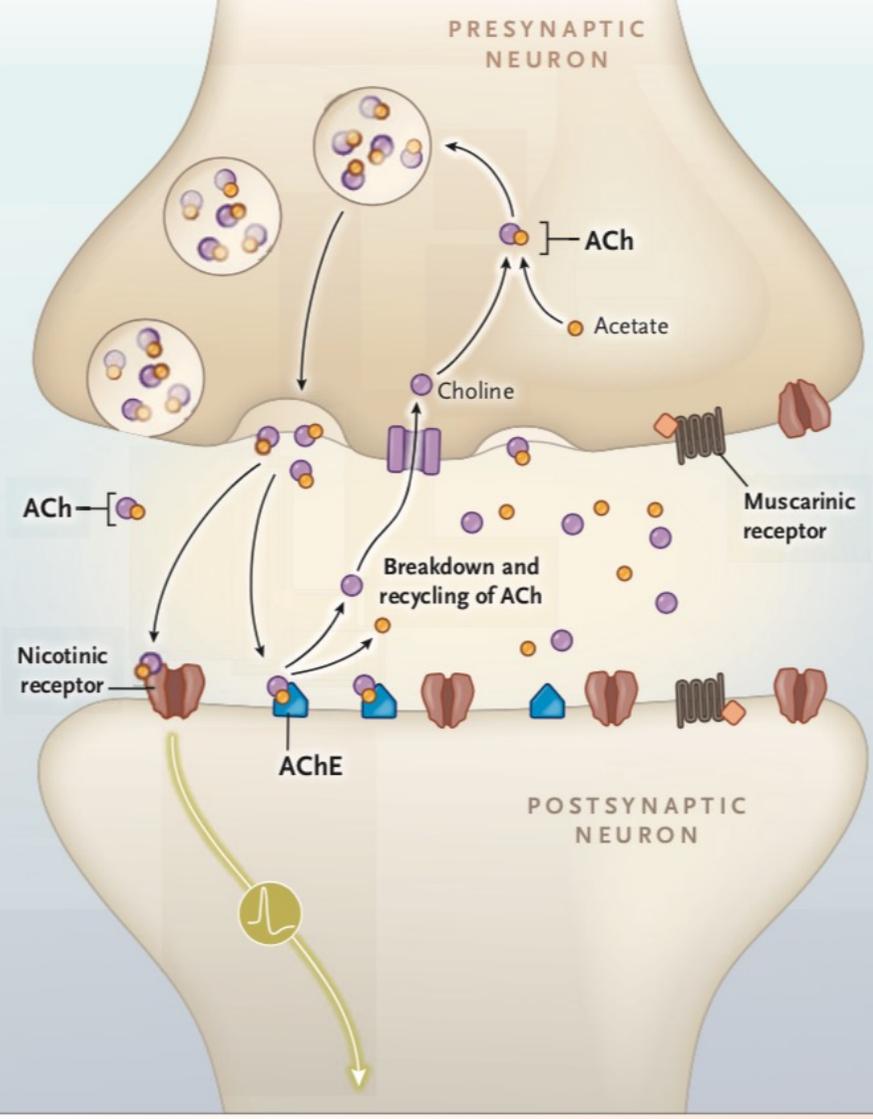
Nitrostigmine =
Parathion =
E 605



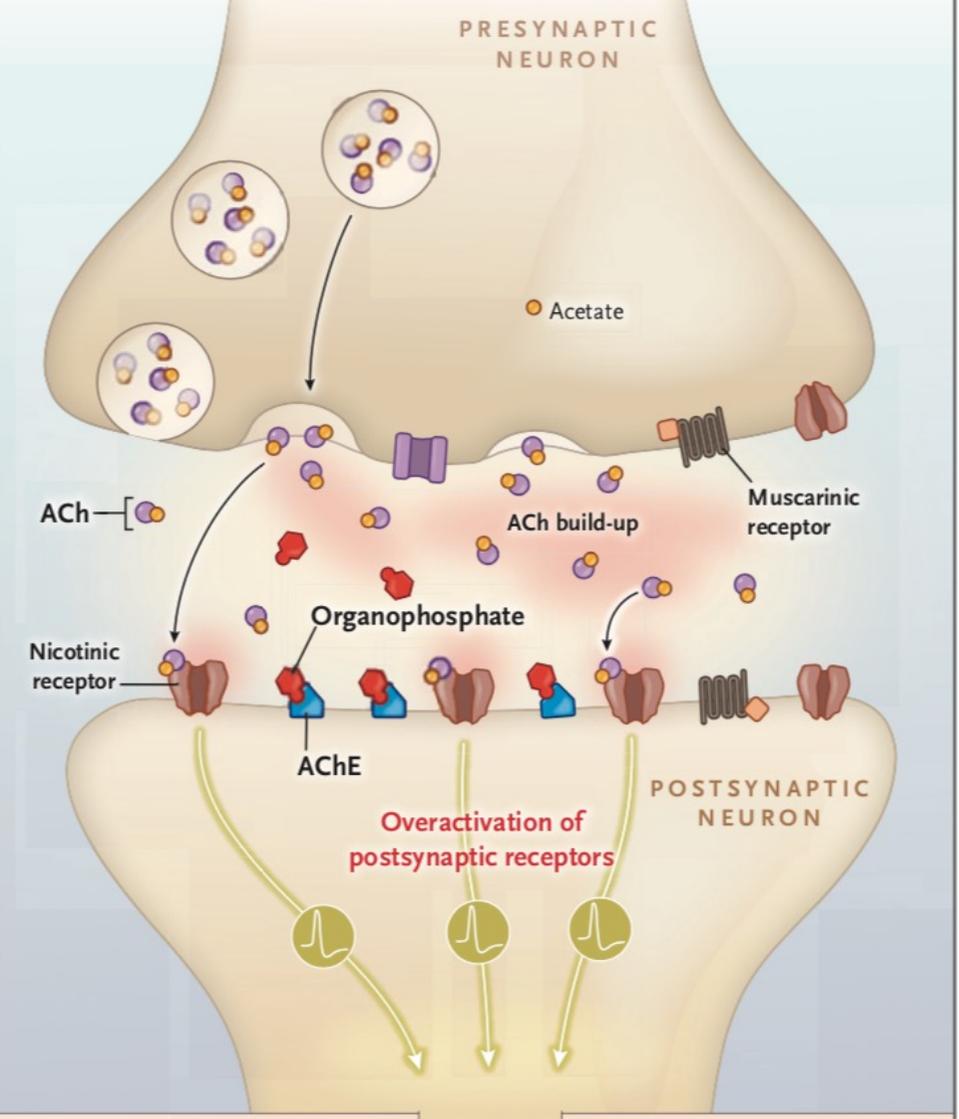
- Farmaci anticolinesterasici irreversibili:

- organofosforici, sono composti del fosforo pentavalente, contenenti un gruppo labile quale il fluoruro o un gruppo organico. Fosforilano il gruppo idrossilico della serina. L'enzima fosforilato è estremamente stabile e va incontro ad un processo di invecchiamento (ageing) che lo converte dopo qualche ora in una forma che non può essere più defosforilata

A Normal AChE Functioning



B Organophosphate Poisoning



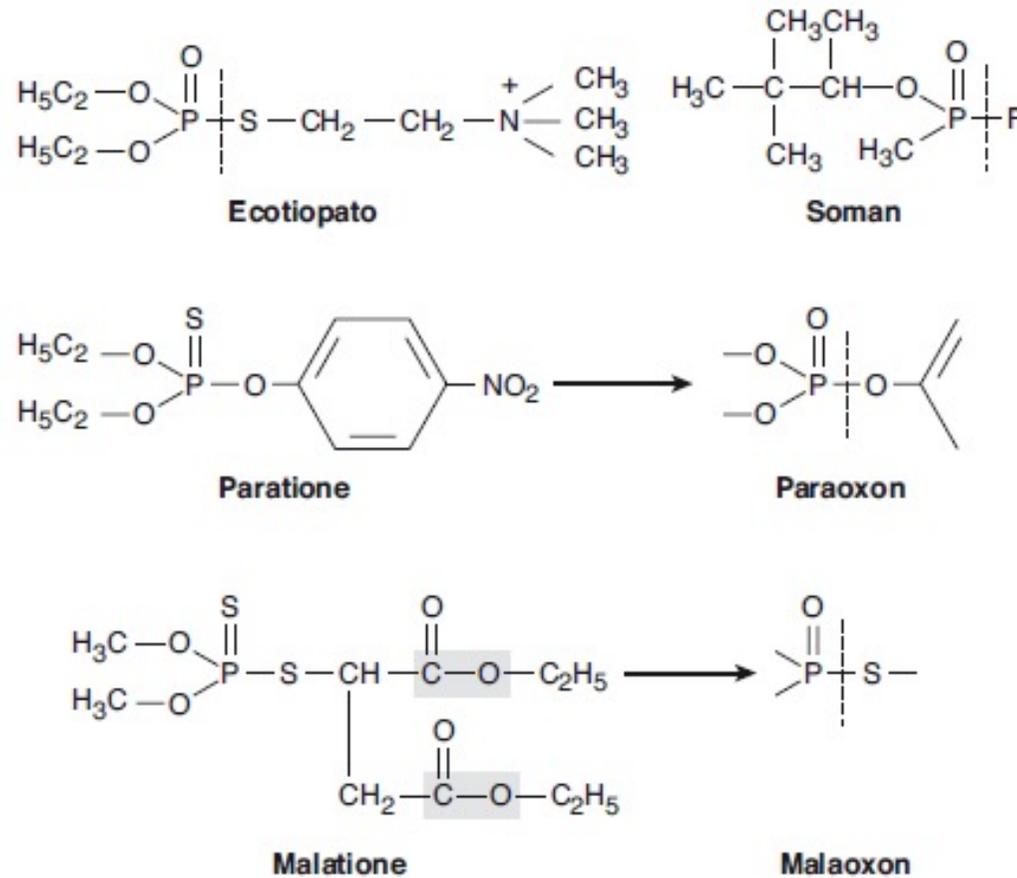
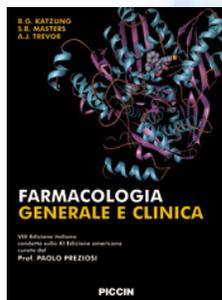


Figura 7-7. Strutture di alcuni inibitori organofosforici della colinesterasi. Le linee tratteggiate indicano il legame che viene idrolizzato durante il legame con l'enzima. I legami esterei ombreggiati nel malatione rappresentano i punti di detossificazione della molecola nei mammiferi e negli uccelli. [Il metrifonato è un antelmintico a struttura corrispondente a inibitori organofosforici della colinesterasi (v. cap. 54) (N.d.T.)].



B.G.KATZUNG
 S.B.MASTERS
 A.J.TREVOR
**FARMACOLOGIA
 GENERALE E CLINICA**

C Clinical Findings

