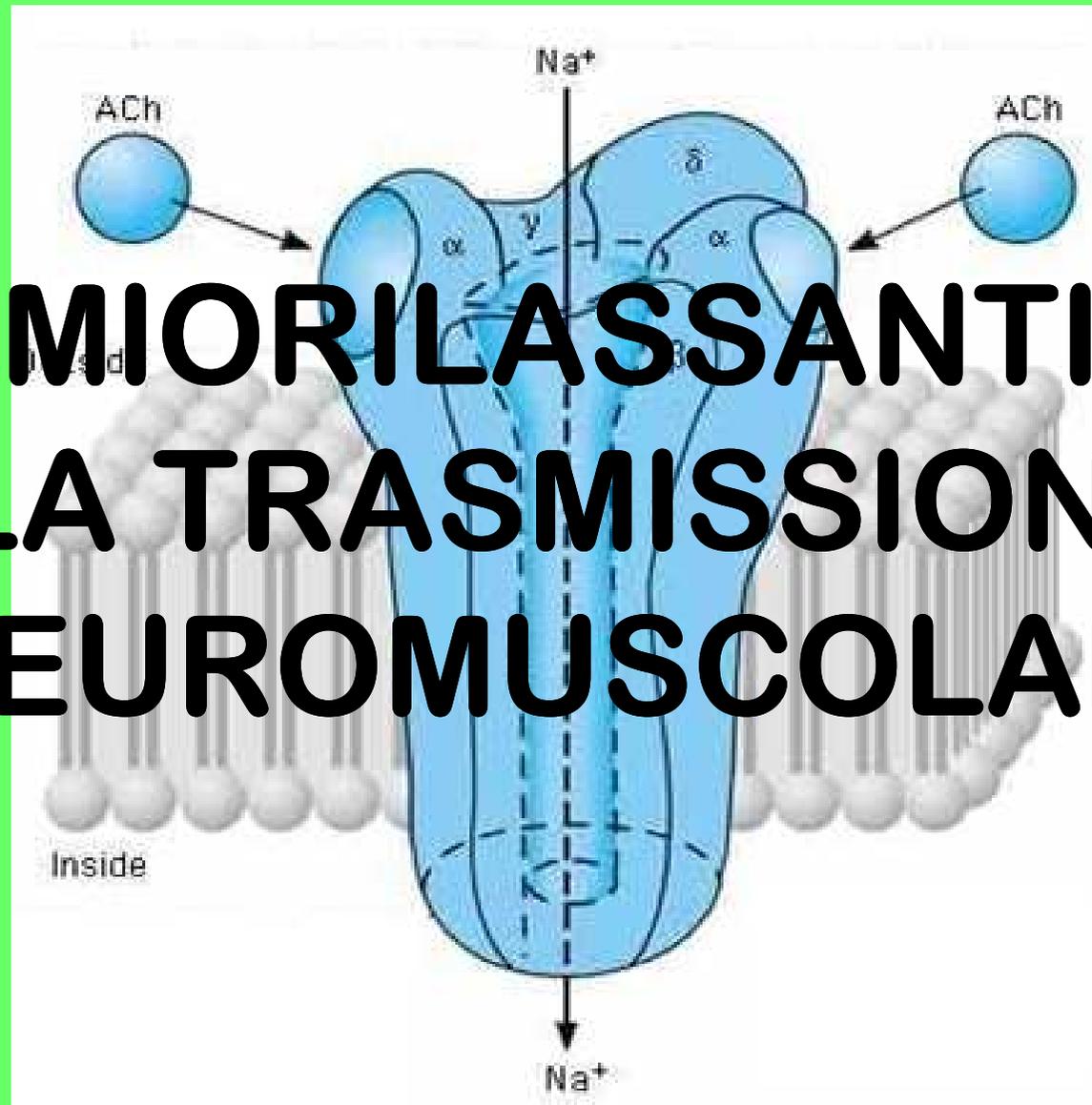
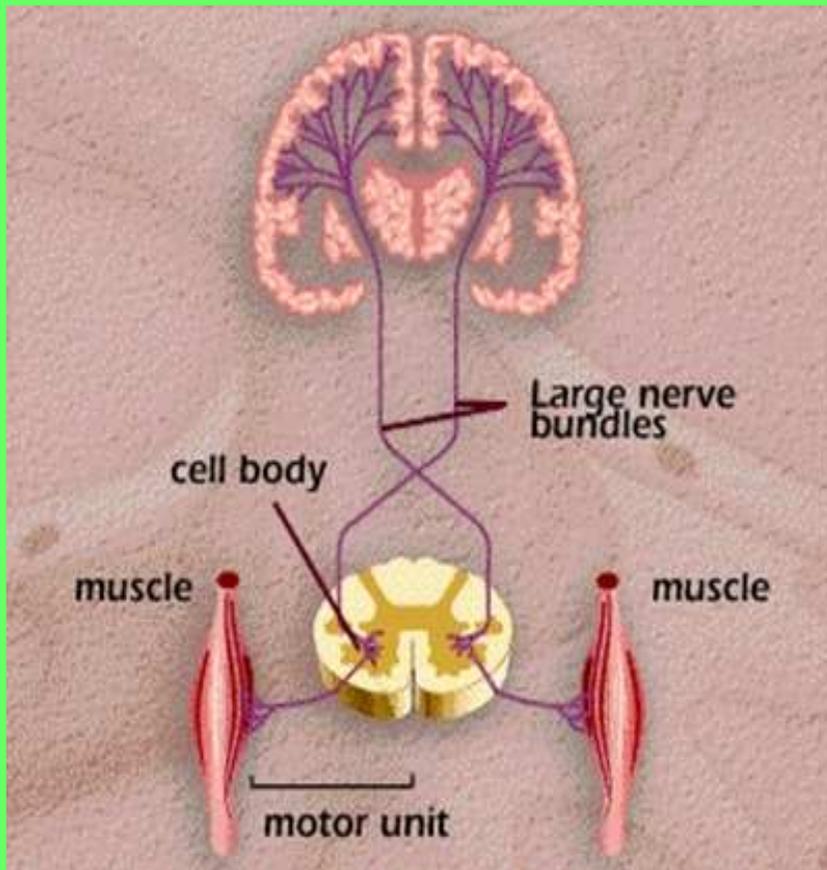


I MIORILASSANTI E LA TRASMISSIONE NEUROMUSCOLARE



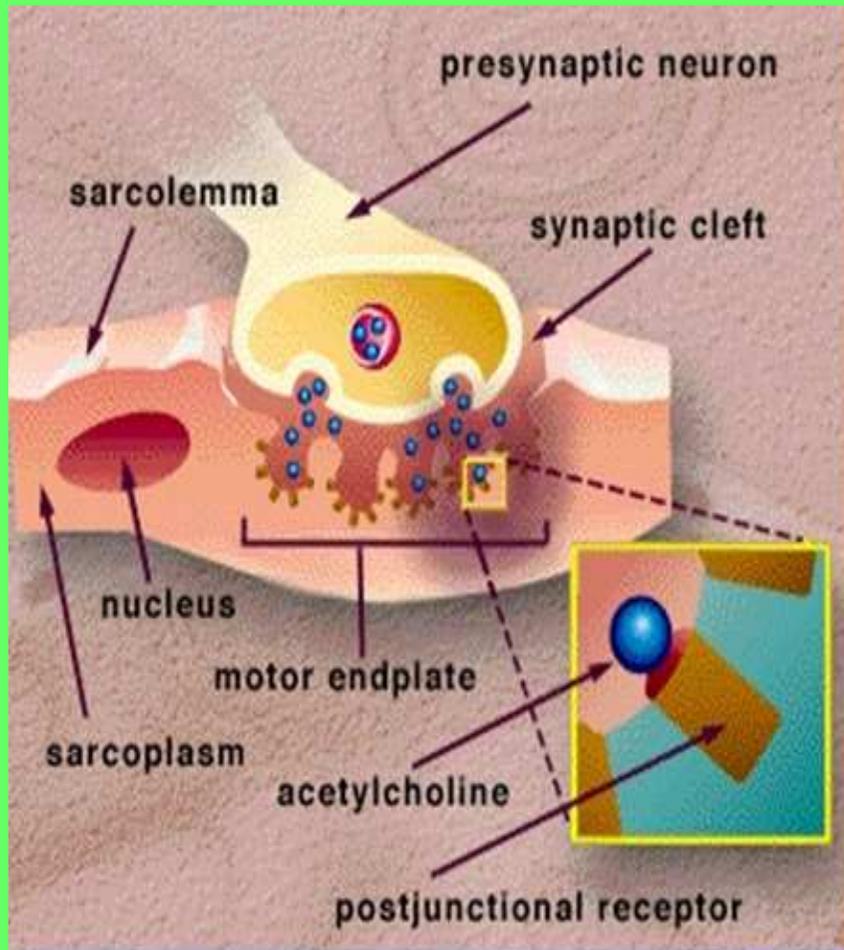
LA TRASMISSIONE NEUROMUSCOLARE



La motilità volontaria e involontaria e il trofismo muscolare si attuano attraverso un'organizzazione nervosa complessa costituita da:

- **VIE DISCENDENTI** a partenza dalla **CORTECCIA(PIRAMIDALE)** e dai **NUCLEI DELLA BASE(EXTRAPIRAMIDALE)** con il controllo del livello **CEREBELLARE**
- **UNITA' MOTORIA**
 1. **Corpo cellulare del MOTONEURONE**
 2. **L'ASSONE** dello stesso
 3. La **PLACCA NEUROMUSCOLARE**

LA PLACCA NEUROMUSCOLARE

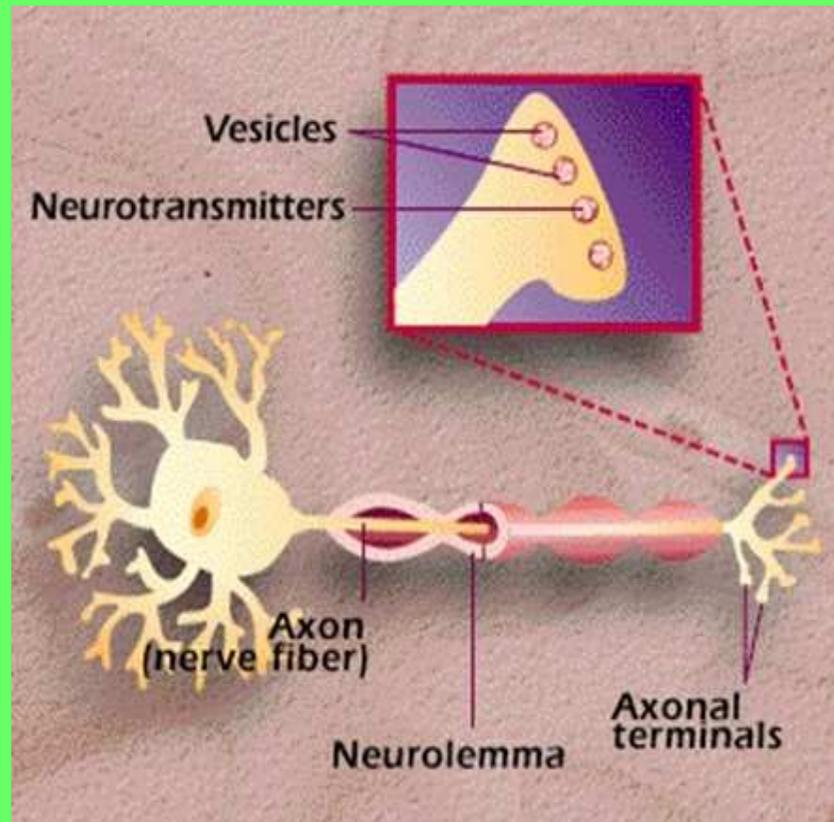


La parte terminale dell'assone (SINAPSI) è deputata alla produzione ed al rilascio di ACETILCOLINA.

La SINAPSI è separata dalla FIBRA MUSCOLARE da un VALLO SINAPTICO di ampiezza di 50 nm.

La PLACCA MUSCOLARE è una porzione della fibra muscolare in cui viene propagato l'impulso elettrico per la contrazione, in cui sono presenti i RECET. NICOTINICI ACETILCOLINERGICI

EVENTI SINAPTICI

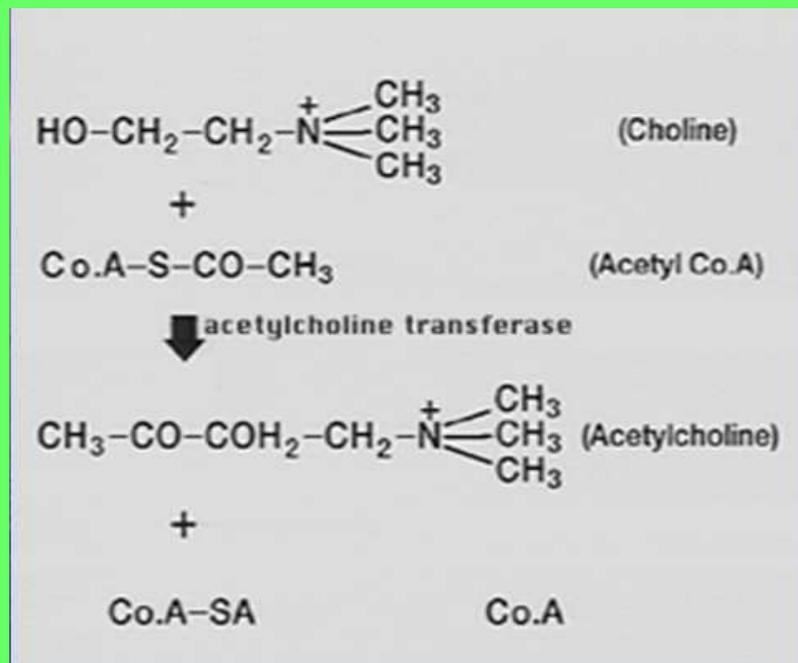


POTENZIALE DI RIPOSO= -90 mV

POTENZIALE D'AZIONE= apertura canali Na^+ e depolarizzazione della membrana con $\uparrow \text{Ca}^{++}$ intracitoplasmatico e liberazione dell'ACETILCOLINA contenuta nelle vescicole per fusione della loro membrana con quella cellulare e quindi rilascio nel vallo sinaptico di Ach.

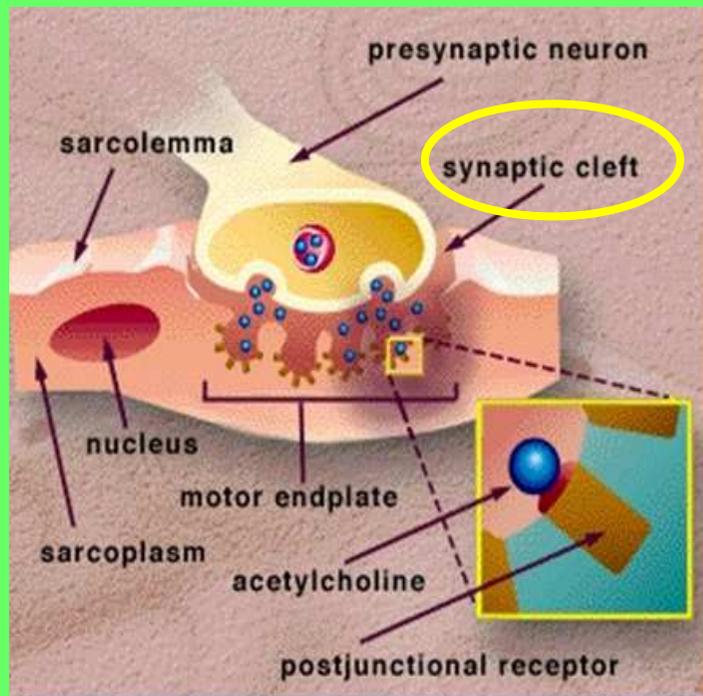
EVENTI SINAPTICI

ACETILCOLINA



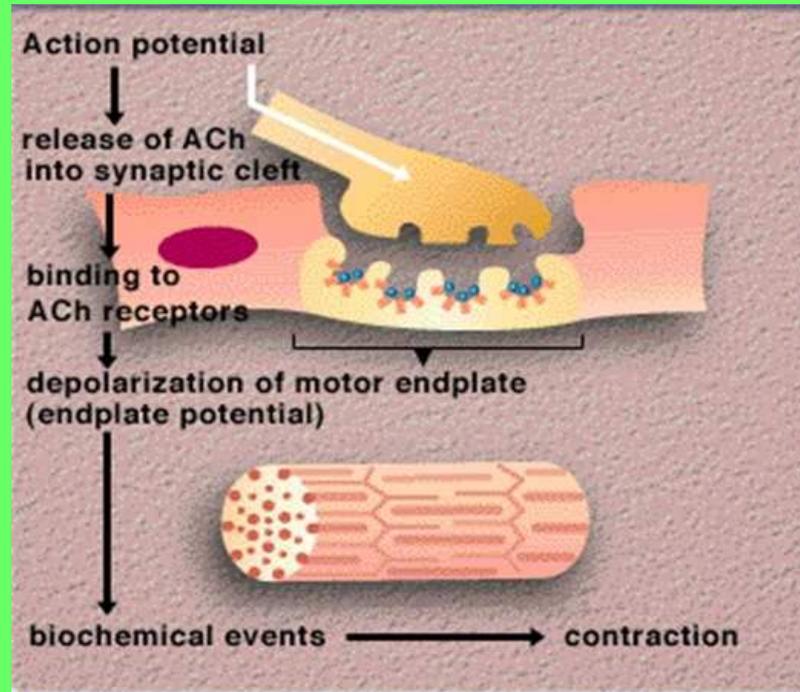
- Sintetizzata dalla COLINA+ CoA
- Contenuta in vescicole(5000-10000 molecole di Ach ogni vescicola)
- Viene liberata in QUANTA
- Ogni PdA si liberano 200-400 quanta di Ach che rappresenta il 0.2-0.5% delle vescicole presenti all'interno della terminazione dell'assone. Questo meccanismo è di sicurezza per assicurare la liberazione di Ach nella contrazione sostenuta.

EVENTI VALLO SINAPTICO

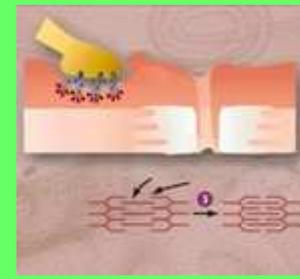
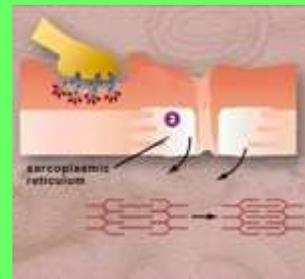
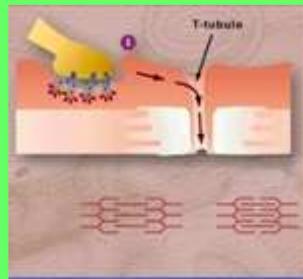
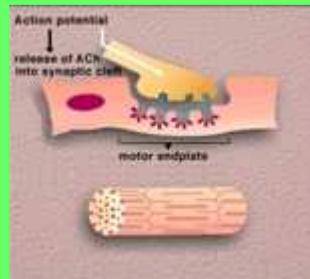


- All'interno del vallo sinaptico si trova una membrana basale sulla quale si trova adeso l'enzima **ACETICOLINESTERASI**
- Tale enzima è prodotto dai miotubuli delle cellule nevrone
- Idrolizza rapidamente la molecola di acetilcolina
- I prodotti di degradazione vengono riassorbiti dalle terminazioni nervose e riutilizzate per la sintesi dell'ACh

EVENTI MUSCOLARI



Il legame dell'ACh con il recettore nicotino post-sinaptico determina l'insorgenza di depolarizzazione della placca motrice con conseguente e progressiva depolarizzazione della fibra muscolare striata anche per attivazione dei canali Na^+ voltaggio dipendente localizzati al di fuori della placca motrice; questo determina mobilizzazione del Ca^{++} dai tubuli T e dal reticolo sarcoplasmatico e conseguente contrazione per legame del Ca^{++} con le proteine contrattili muscolari (actina, miosina....)



I recettori Neuro-muscolari

Pre sinaptici: - Nicotinici
 - Muscarinici
 - Adrenocettori

Post sinaptici

Extra giunzionali

I recettori pre-sinaptici

- **Nicotinici**

Stimolo > Feed-Back positivo
(ulteriore rilascio di Acetilcolina).
Dalla loro attivazione dipende il FADE
(non depolarizzanti)

Agonisti: Acetilcolina, Nicotina,
Carbacolo, Succinilcolina

- **Muscarinici**

Autorecettori + inibitori che eccitatori:
Riduzione nel rilascio di Acetilcolina.

Atropina aumenta rilascio Acetilcolina

Coinvolti nel controllo trofico
Muscolo-Nervo (meno noto)

- **α Adrenocettori**

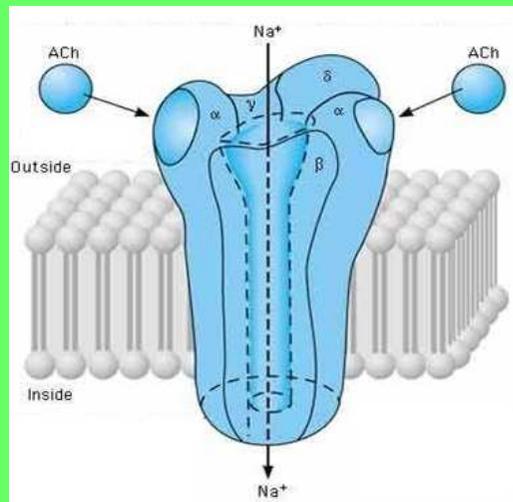
Effetto facilitatorio sul rilascio di
Acetilcolina. Epinefrina e Norepinefrina
effetto anti-curaro (curar. Parziale).

Elevate concentrazioni di Catecolamine
influenzano la trasmissione
neuro-muscolare

IL RECETTORE ACETILCOLINERGICO

RECETTORE NICOTINICO

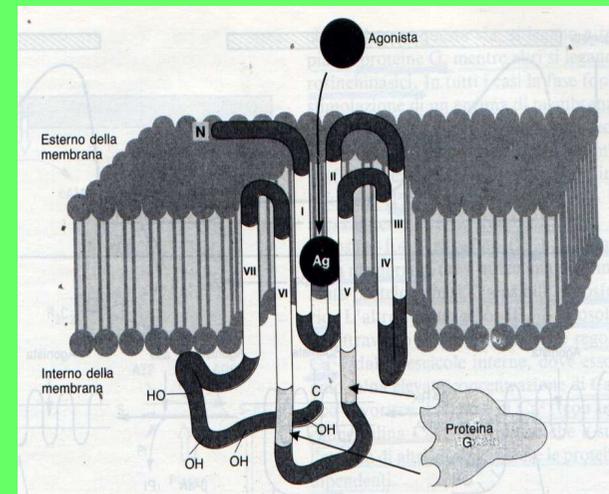
PLACCA NEUROMUSCOLARE
SNC
GANGLI AUTONOMI



RECETTORE IONOTROPICO: la sua attivazione causa un rapido aumento della permeabilità al Na⁺

RECETTORE MUSCARINICO

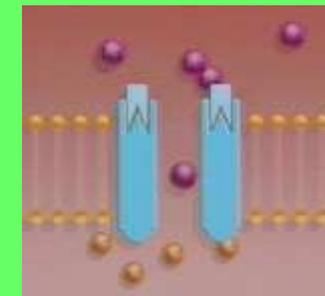
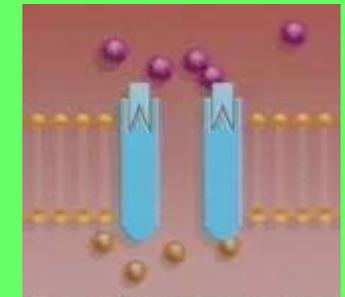
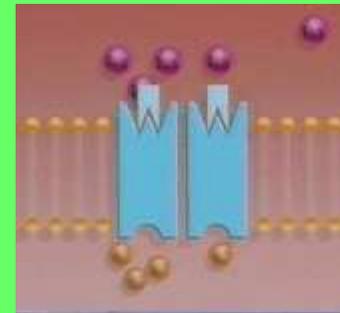
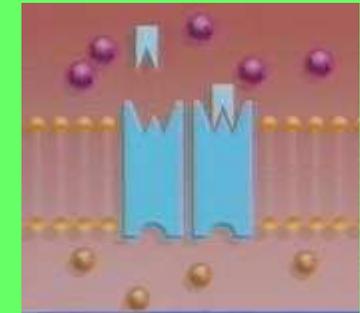
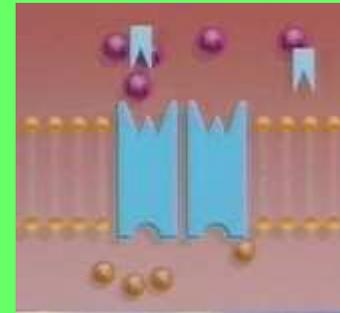
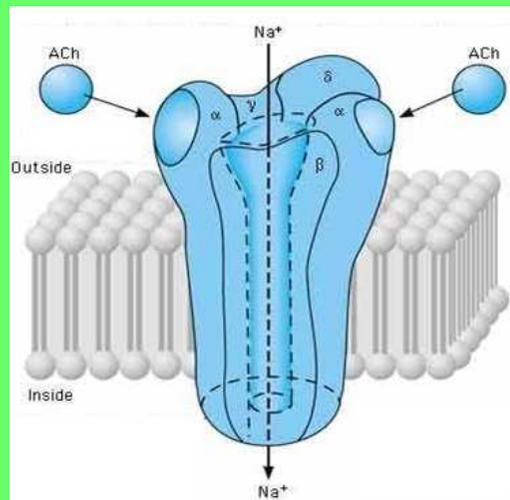
SNA: fibre pregangliari simpatico
fibre pre e postgangliari parasimpatico
SNC



RECETTORE METABOTROPICO: sono accoppiati alle proteine G e quindi ad un secondo messaggero intracellulare

IL RECETTORE NICOTINICO

- Glicoproteina di membrana formata da 5 subunità: $2\alpha\beta\gamma\delta$
- Soltanto le subunità α legano l'ACh
- Perché il canale si apra è necessario che due molecole di ACh si leghino contemporaneamente alle subunità α
- Il recettore cambia conformazione determinando l'apertura di un poro che permette il passaggio di Na^+ e K^+ seguendo ciascuno il proprio gradiente elettrochimico



I RECETTORI NICOTINICI DELLA GIUNZIONE NEUROMUSCOLARE

RECETTORE POSTSINAPTICO

L'ingresso di Na^+ provoca depolarizzazione della cellula muscolare con conseguente attivazione dei canali del Na^+ a voltaggio dipendente, situati nelle immediate vicinanze della placca motrice.

Una volta che si è generato un PdA nella cellula muscolare si attivano anche i canali del Ca^{++} a voltaggio dipendente con mobilizzazione del calcio stesso e attivazione dei meccanismi che determinano la contrazione.

RECETTORE EXTRAGIUNZIONALE

Strutturalmente uguale al giunzionale tranne che per la subunità γ che è sostituita da una subunità ϵ definita anche fetale.

La sua funzione ancora non è perfettamente nota ma si presuppone che giochino un ruolo predominante nell'insorgenza delle clonie e della rigidità da denervazione

RECETTORE PRESINAPTICO

Ha la funzione di aumentare ulteriormente il rilascio di ACh con un sistema a feedback +.

I MIORILASSANTI

Farmaci che agiscono sul recettore **COLINERGICO NICOTINICO** a livello della giunzione neuromuscolare.

I MIORILASSANTI: LA STORIA.....I

CURARO: termine generico per indicare veleni da freccia usati originariamente nel Sud America dagli indiani per uccidere animali selvatici. La morte avviene per paralisi della muscolatura scheletrica.

Nel XVI secolo Sir Walter Raleigh ed altri esploratori botanici portarono campioni del composto in Europa.

La fonte botanica del curaro è rappresentata da diverse specie di *Strychnos* provenienti dall'Amazzonia centrale (1805 da studi pionieristici dell'esploratore-scienziato von Humboldt)

I MIORILASSANTI: LA STORIA.....II

1856 Claude Bernard lo utilizzò per descrivere la trasmissione neuromuscolare.

1932 utilizzo moderno del curaro: West impiegò frazioni purificate per il trattamento del TETANO e di PATOLOGIE SPASTICHE.

1940 Gill eseguì studi di caratterizzazione chimica e farmacologica.

1942 GRIFFITH & JOHNSON usarono per la prima volta il curaro come MIORILASSANTE in ANESTESIA

....PERCHE' IL CURARO IN ANESTESIA...

- **Migliora le condizioni di intubazione oro-tracheale**
- **Determina miorisoluzione dei muscoli respiratori con conseguente possibilità di ventilazione a pressione positiva**
- **Facilita l'accesso chirurgico alla cavità addominale per rilasciamento della muscolatura striata della parete addominale**

CLASSIFICAZIONE

Si dividono in

AGONISTI = DEPOLARIZZANTI

ANTAGONISTI = NON DEPOLARIZZANTI

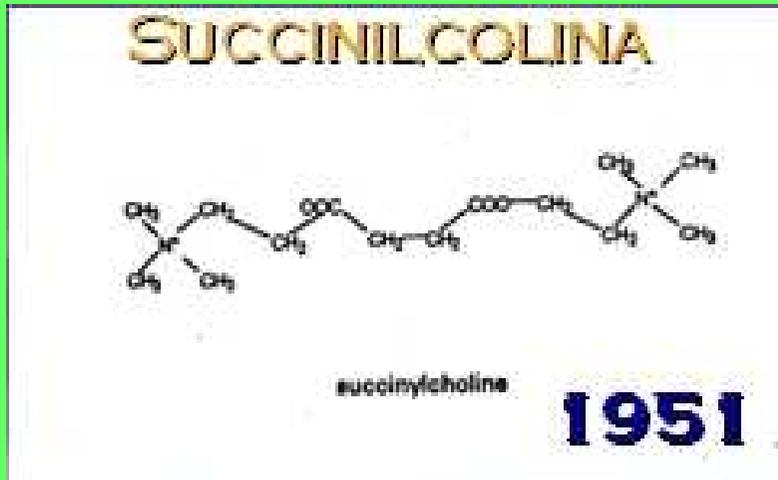
AMINE BIS QUATERNARIE

- Succinilcolina
- Pancuronio
- Atracurio
- Cisatracurio

AMINE MONO QUATERNARIE

- D-tubocurarina
- Vecuronio
- Rocuronio

DEPOLARIZZANTI



- 2 molecole di ACh legate con legame estereo
- Depolarizza la placca motrice per legame AGONISTA con i recettori nicotinici. (simula il neurotrasmettitore endogeno)
- Non idrolizzabile dalle acetilcolinesterasi del vallo sinaptico
- Scissa dalle colinesterasi plasmatiche
- Rapido onset
- Breve durata
- EFFETTI COLLATERALI: mialgie, stimolazione vagale, $\uparrow K^+$, $\uparrow PIC$, \uparrow pressione intragastrica

NON DEPOLARIZZANTI

AMINOSTEROIDEI

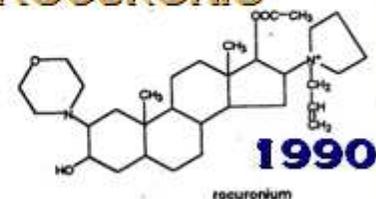
PANCURONIO



VECURONIO

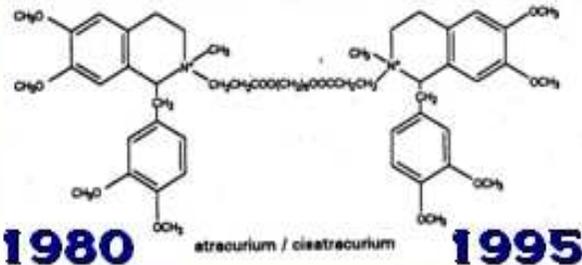


ROCURONIO

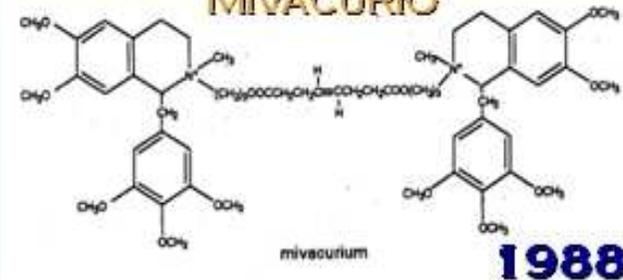


BENZIL-ISO-CHINOLINICI

ATRACURIO - CIS.ATRACURIO



MIVACURIO



NON DEPOLARIZZANTI

- Sono **ANTAGONISTI** del recettore nicotino: bloccano il recettore impedendo al neurotrasmettitore endogeno di legarsi
- Sono **PACHICURARI** (molecole molto grandi)
- Sono antagonizzabili con inibitori dell'acetilcolinesterasi
- Le varie molecole si differenziano tra loro essenzialmente per caratteristiche farmacocinetiche

METABOLISMO

AMINISTEROIDEI

Metabolismo epatico e renale
Alcune molecole generano
metaboliti attivi.

BENZILISOCHINOLINICI

Metabolizzati a livello plasmatico
secondo **HOFFMANN**



Via metabolica non enzimatica
dipendente dalla t° e dal PH

Miorilassanti

Competizione = Legge di Massa

$$y = \frac{[D]A}{[D] + K_D(1 + K_A)}$$

y = fraction of receptors
responding to agonist

[D] = concentration drug

[A] = concentration of ACh

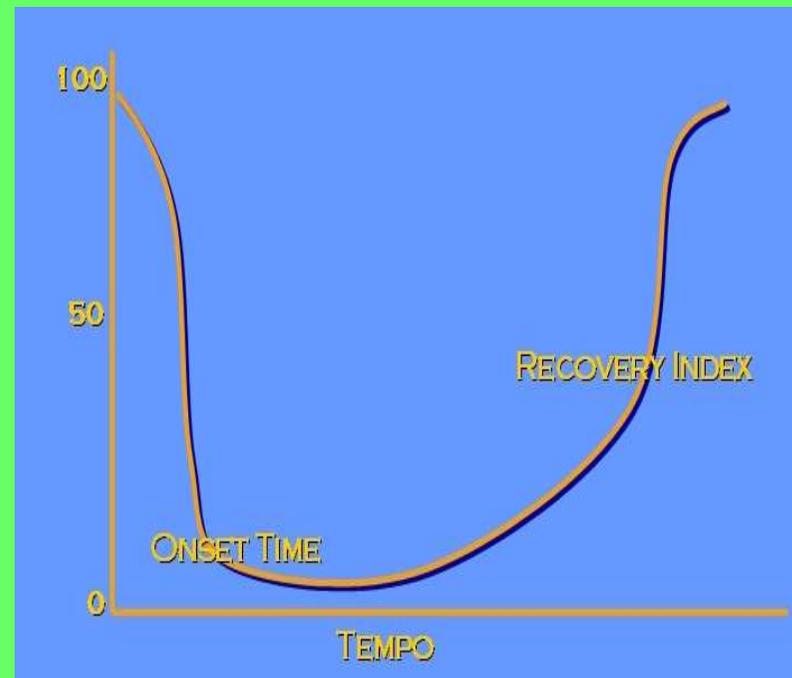
K_D = dissociation constant of drug

K_A = dissociation constant of ACh

Maggiore efficacia al crescere di K_D

CENNI DI FARMACOLOGIA

- **ED₉₅**: dose efficace per ottenere il blocco del 95% dei recettori
- **ONSET TIME**: tempo tra la somministrazione del farmaco e il massimo effetto raggiungibile
- **DURATA CLINICA**: tempo dalla somministrazione e il recupero del 25% dei recettori
- **INDICE DI RECUPERO**: tempo necessario a recuperare dal 25% al 75% della funzione neuromuscolare



FARMACOCINETICA COMPARATIVA

Durata d'azione	ED95 (mg/kg) (min)	Tempo d'inizio (min)	Durata al recupero del 25% (min)	Indice di recupero (25-75%) (min)
Breve				
Mivacurio	0,08	3-4	15-20	7-10
Intermedia				
Atracurio	0,2-0,25	3-4	35-45	10-15
Cisatracurio	0,05	5-7	35-45	12-15
Rocuronio	0,3	1,5-3	30-40	8-12
Vecuronio	0,05	3-4	35-45	10-15
Lunga				
Doxacuronio	0,025	5-10	40-120	30-40
Pancuronio	0,07	2-4	60-120	30-40

DATI FARMACOCINETICI

	Volume di distribuzione (l/kg)	Clearance (ml/kg/min)	Emitempo di eliminazione (min)
Durata breve			
Mivacurio			
cis-trans	0,05	46	2,0
tran-trans	0,05	29	2,4
cis-cis	0,18	7	30
Durata intermedia			
Atracurio	0,14	5,5	20
Cisatracurio	0,12	5	23
Rocuronio	0,3	3	90
Vecuronio	0,4	5	70
Lunga durata			
Doxacurio	0,2	2,5	95
Pancuronio	0,3	1,8	140

EFFETTI AUTONOMICI E DA ISTAMINO LIBERAZIONE DEI MIORILASSANTI

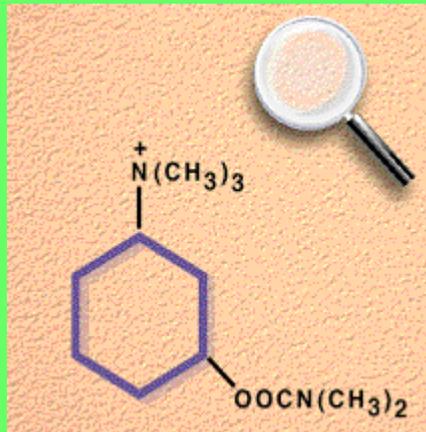
	Recettori nicotinici dei gangli autonomi	Recettori cardiaci muscarinici	Rilascio di istamina
Succinilcolina	Stimola	Stimola	Raro
Mivacurio	No effetti	No effetti	Minimo
Atracurio	No effetti	No effetti	Minimo
Cisatracurio	No effetti	No effetti	0
Rocuronio	No effetti	No effetti	0
Vecuronio	No effetti	No effetti	0
Doxacurio	No effetti	No effetti	0
Pancuronio	No effetti	No effetti	0

IL MIORILASSANTE IDEALE

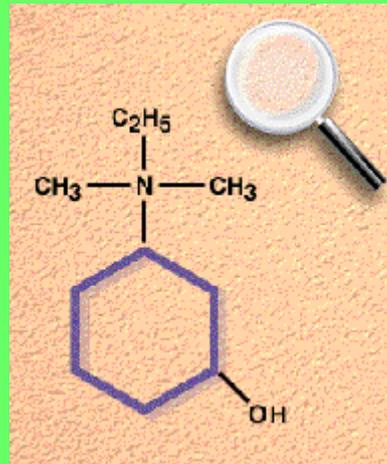
- Di tipo **NON DEPOLARIZZANTE**
- Breve latenza d'azione
- Breve durata d'azione
- Rapido recupero
- Non effetti cumulativi
- Assenza di effetti collaterali
- Assenza di istamino-liberazione
- Reversibilità con inibitori delle acetilcolinesterasi
- Potenza elevata
- Metaboliti farmacologicamente inattivi

Gli Anticolinesterasici

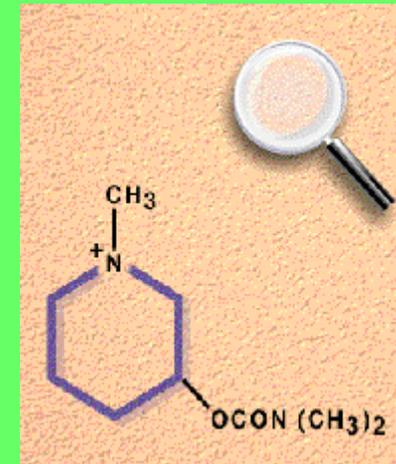
Neostigmina



Edrofonio



Piridostigmina



ANTAGONISTI & ANTAGONISMI

ANTICOLINESTERASICI

NEOSTIGMINA, EDROFONIO, PIRIDOSTIGMINA

- **MECCANISMO D'AZIONE:** ↓ attività dell' AChESTERASI
↓
↑ ACh nel vallo sinaptico
↓
Si legano anionica dell'AChESTERASI inattivandola
- Si differenziano solo per caratteristiche farmacocinetiche
- **EFFETTI COLLATERALI:** bradicardia
vasodilatazione e ipotensione
broncocostrizione
↑ motilità gastrica
↑ secrezioni(saliva, mucosa gastrica)

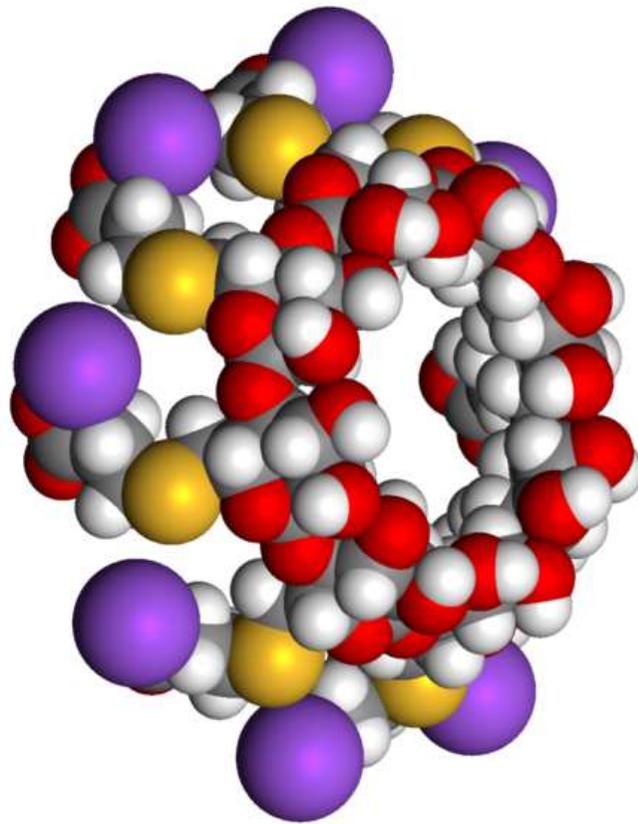
Gli Anticolinesterasici: durata d'azione

Dose and duration of action of anticholinesterase drugs in young and elderly patients.¹³⁵

Anticholinesterase	Dose	Duration (min.)	
		Elderly	Younger
Edrophonium	1 mg/kg	2.2	1.3
Neostigmine	0.07 mg/kg	32	11
Pyridostigmine	0.14 mg/kg	35	14

SUGAMMADEX

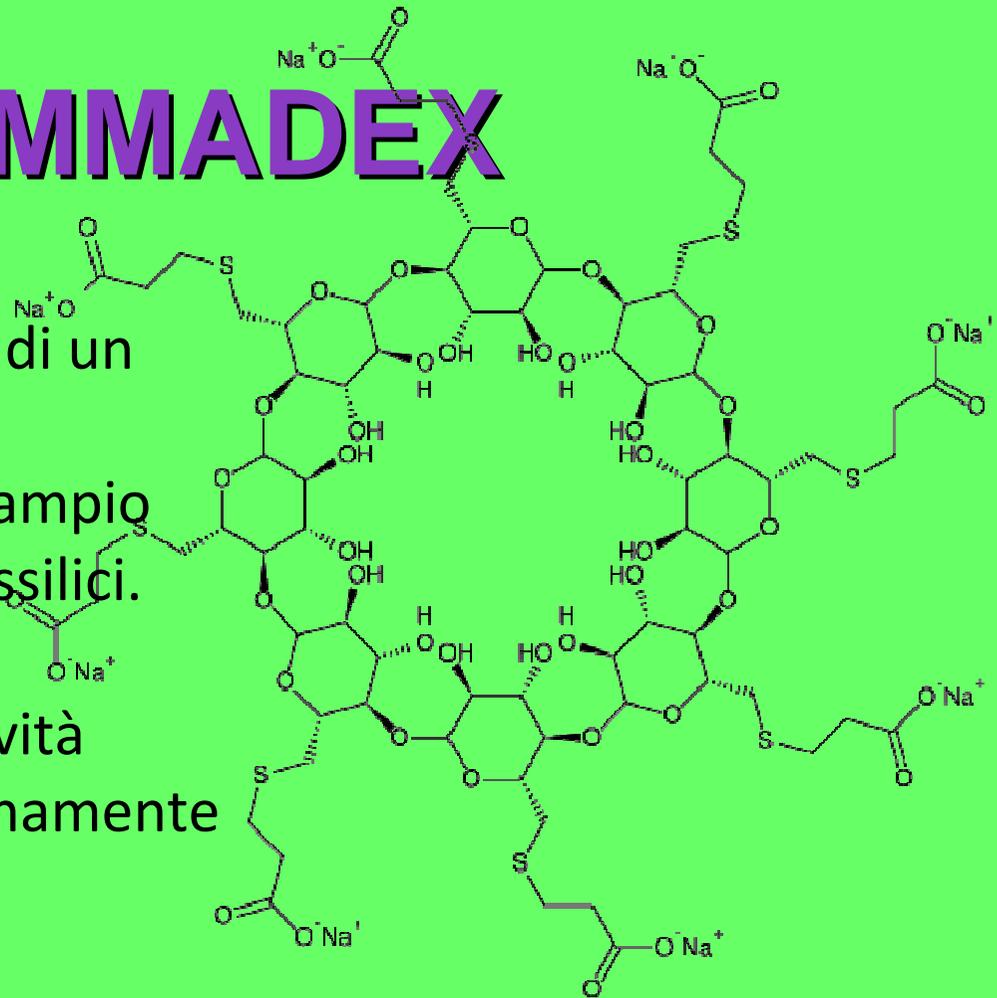
Come antagonizzare?



Org 25969

SUGAMMADEX

- γ -CICLODESTRINA: 8 molecole di un oligosaccaride (α -1,4-linked D-glucopiranosio), contenente un ampio numero di gruppi anionici carbossilici.
- La struttura ciclica crea una cavità esternamente idrofilica ed internamente idrofobica.
- Il diametro della cavità (7.5-8.3 Å) determina la grandezza della molecola che può essere incapsulata, mentre la profondità della cavità ne determina la forza di legame.

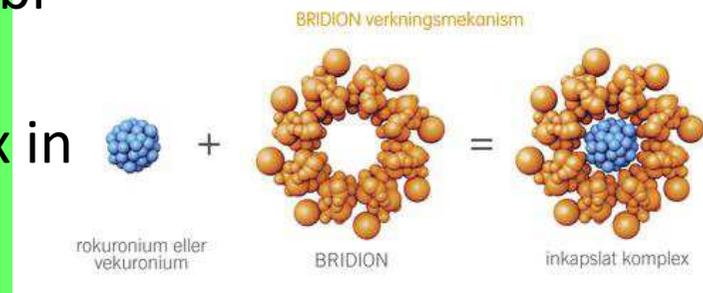
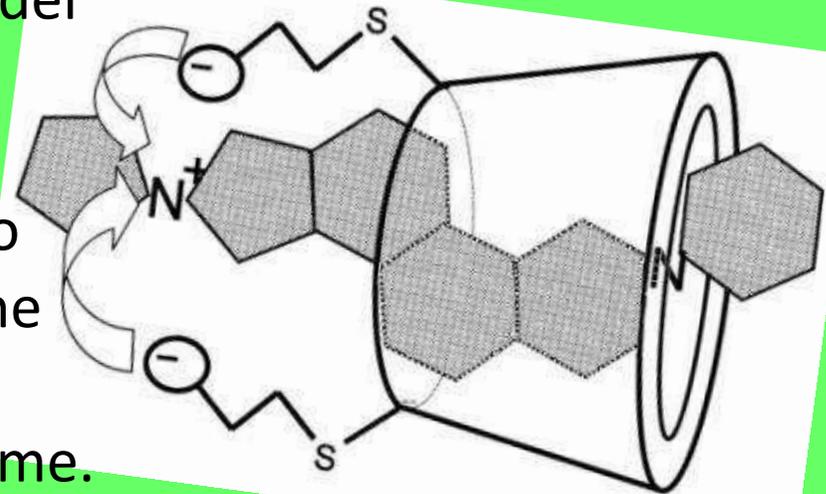


SUGAMMADEX

- La struttura che si viene a formare è in grado di accogliere la grande molecola dei curari steroidei.

- I gruppi carbossilici negativi generano l'interazione elettrostatica con le cariche positive dell'ammonio quaternario del rocuronio, stabilizzando la forza di legame.

- Rocuronio e vecuronio formano entrambi uno stretto complesso (4 anelli steroidei e parete lipofila cavità) con il sugammadex in rapporto 1:1.

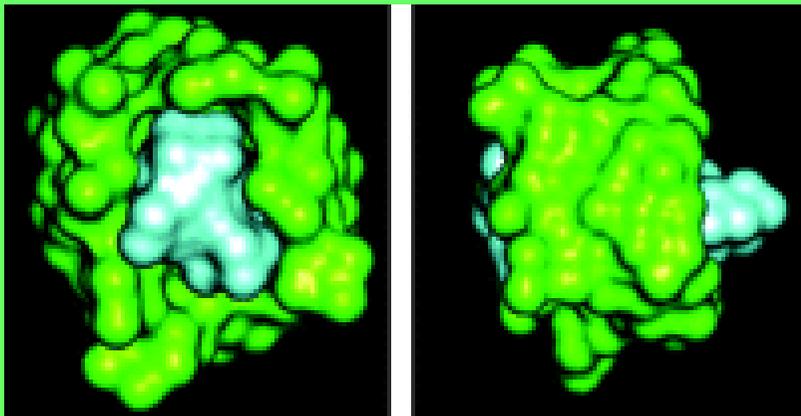


SUGAMMADEX

- Il solido legame tra il sugammadex e il curaro diminuisce la concentrazione libera di rocuronio nel compartimento centrale.
- Si crea un gradiente di concentrazione che muove il curaro dal sito d'azione, liberando i recettori nicotinici della giunzione neuromuscolare.
- Il processo di incapsulamento è rapido quanto la diffusione al sito d'azione del rocuronio, pertanto si ha il recupero del blocco neuromuscolare in concomitanza dell'aumento della concentrazione

SUGAMMADEX

UNICO MECCANISMO
D'AZIONE:
INCAPSULAMENTO



NEOSTIGMINA

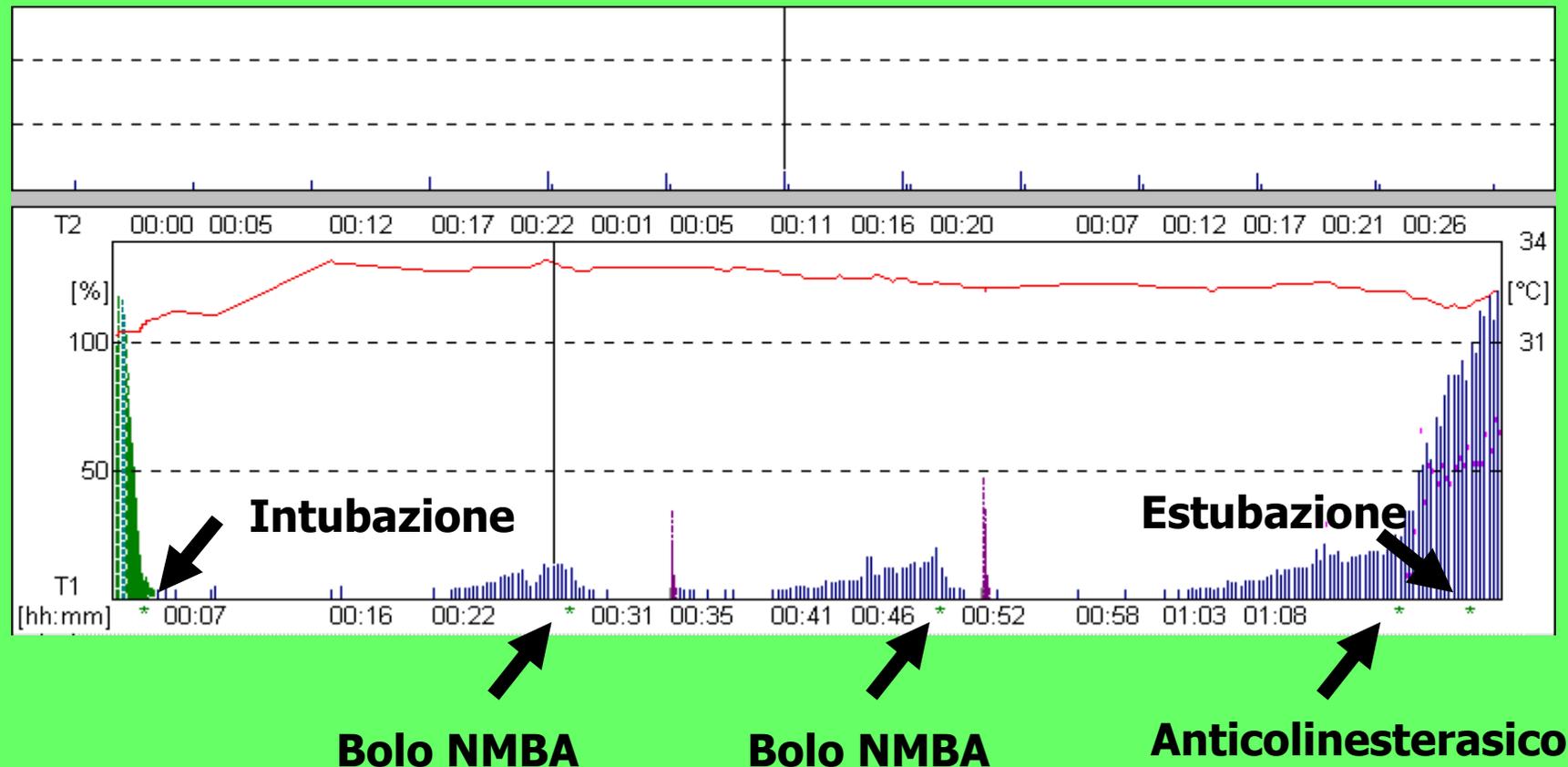
AZIONE INDIRETTA SU
METABOLISMO DELLA
PLACCA



Il Monitoraggio Neuromuscolare nella pratica clinica



Il Monitoraggio Neuromuscolare nella pratica clinica



INTOSSICAZIONE

DA

ORGANOFOSFORICI

ORGANOFOSFORICI

MECCANISMO DI AZIONE

Sono agenti COLINOMIMETICI ad azione INDIRETTA.

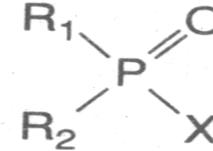
Producono i loro effetti inibendo l'azione delle acetilcolinesterasi, aumentando la concentrazione di acetilcolina endogena

UTILIZZO

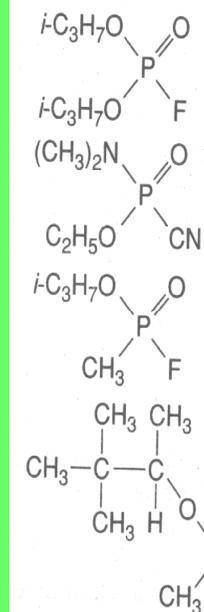
Vengono utilizzati essenzialmente come insetticidi (PARATION) e per usi agricoli e per il giardinaggio (FENTION e CLORPIRIFOS).

Classificazione chimica dei composti organofosforici

Formula generale (Schrader, 1952)



GAS NERVINI



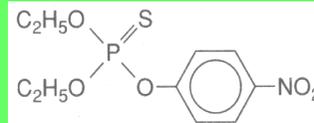
DFP; Isofluorofato; diisopropil fluorofosfato

Tabun
Etil N-dimetilcianofosforamide

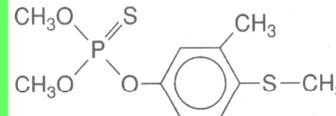
Sarin (GB)
Isopropil metilfluorofosfonato

Soman
Pinacolil metilfluorofosfonato

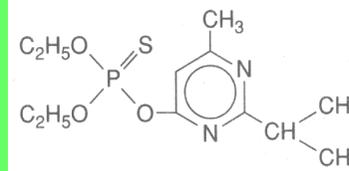
INSETTICIDI



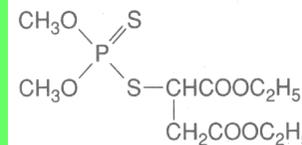
Paration
O,O-Dietil O-(4-nitrofenil)-tiosfato



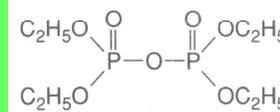
Fention
O,O-Dimetil O-4-metiltio-*m*-tolil tiosfato



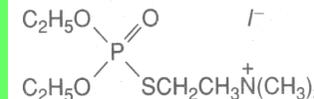
Diazinon
O,O-Dietil 2-isopropil-6-metil-4-pirimidinil tiosfato



Malation
O,O-Dimetil S-(1.2-dicarbetoossi-etil) ditiosfato



TEPP
Tetraetilpirofosfato



Ecotiopato, MI-217
Dietossifosfinilticolina ioduro

AGENTI COLINOMIMETICI

FARMACI AD AZIONE DIRETTA

Si legano direttamente ai recettori colinergici

ALCALOIDI

- MUSCARINA
- NICOTINA

ESTERI DELLA COLINA

- METACOLINA
- CARBACOLO

FARMACI AD AZIONE INDIRETTA

Aumentano ACh inibendo acetilcolinesterasi

CARBAMMATI

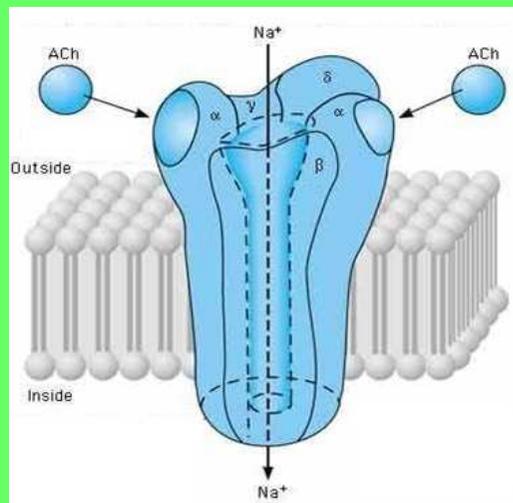
- NEOSTIGMINA
- FISOSTIGMINA
- PIRIDOSTIGMINA

ORGANOFOSFATI E GAS NERVINI

IL RECETTORE ACETILCOLINERGICO

RECETTORE NICOTINICO

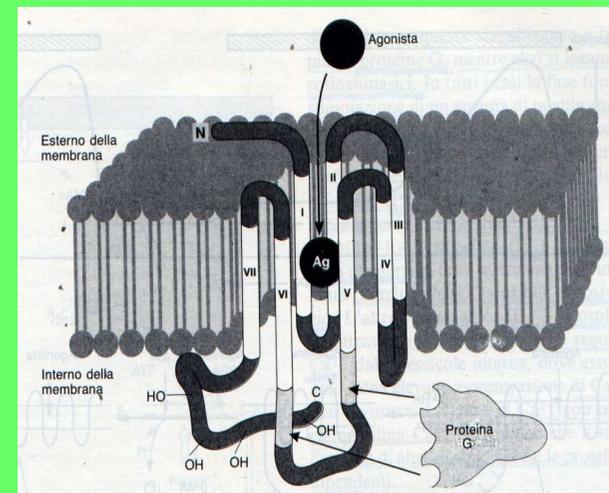
PLACCA NEUROMUSCOLARE
SNC
GANGLI AUTONOMI



RECETTORE IONOTROPICO: la sua attivazione causa un rapido aumento della permeabilità al Na^+

RECETTORE MUSCARINICO

SNA: fibre pregangliari simpatico
fibre pre e postgangliari parasimpatico
SNC



RECETTORE METABOTROPICO: sono accoppiati alle proteine G e quindi ad un secondo messaggero intracellulare

RECETTORE MUSCARINICO

- **M₁** TERMINAZIONI NERVOSE: MIOSI per costrizione del muscolo sfintere pupillare, BLOCCO RIFLESSO DELL'ACCOMODAZIONE, DOLORE OCULARE, CONGESTIONE CONGIUNTIVALE, RIDUZIONE DELLA VISTA, SPASMO CILIARE.
- **M₂** CUORE: ↓ FC per effetto cronotropo negativo sul nodo seno atriale, ↓ velocità di conduzione e ↑ periodo refrattario.
M. LISCIA VASALE: Marcata vasodilatazione ad endotelio intatto, per liberazione di EDRF (fattore rilassante derivante dall'endotelio=NO).
ALBERO BRONCHIALE: contrazione muscolatura liscia e secrezione ghiandolare.
GASTROINTESTINALE: ANORESSIA, NAUSEA E VOMITO, CRAMPI ADDOMINALI E DIARREA ↑ secrezioni e motilità. Rilassamento degli sfinteri.
- **M₃** GHIANDOLE E MUSCOLATURA LISCIA: ESTREMA SALIVAZIONE, SUDORAZIONE, LACRIMAZIONE stimola attività secretoria delle ghiandole sudoripare, lacrimali e nasofaringee.
- **M₄₋₅** SNC: i circuiti colinergici centrali sono implicati nelle funzioni cognitive superiori come la memoria, la regolazione del sonno-veglia, per cui la stimolazione dei recettori provoca sonnolenza e depressione generale del SNC.

RECETTORE NICOTINICO

- GIUNZIONE NEUROMUSCOLARE: AFFATICABILITA' E DEBOLEZZA, CONTRAZIONI INVOLONTARIE, FASCICOLAZIONI SPARSE E PARALISI.

Eccitazione asincrona e fibrillazione del muscolo, per distruzione del sincronismo tra la depolarizzazione della placca e lo sviluppo dei potenziali d'azione, fino al blocco della trasmissione dovuto a depolarizzazione protratta.

- SNC: STATO CONFUSIONALE, ATASSIA, CONFUSIONE VERBALE, PERDITA DEI RIFLESSI, RESPIRO DI CHEYNE-STOKES, CONVULSIONI GENERALIZZATE, COMA.

INTOSSICAZIONE ACUTA DA ORGANOFOSFORICI

- Rappresentano fino all'80% dei ricoveri ospedalieri per intossicazione da pesticidi.
- L'intossicazione avviene per esposizione ad aerosol, nel punto di contatto con gli occhi o con l'apparato respiratorio, oppure per assorbimento locale attraverso la cute o le mucose.
- Gli effetti sistemici si manifestano entro pochi minuti dall'esposizione inalatoria di vapori o aerosol, più ritardata nel caso di assorbimento gastrointestinale o cutaneo.
- La sintomatologia e la durata degli effetti varia in funzione della dose, del tempo di esposizione, della via di assorbimento e delle caratteristiche intrinseche del composto (liposolubilità, metabolismo e stabilità del legame con ACh-esterasi)

DIAGNOSI E TRATTAMENTO

- Clinica e storia di esposizione
 - Dosaggio delle AChEsterasi nel plasma e negli eritrociti, che risultano molto ridotti
 - TRATTAMENTO
 - **ATROPINA** antagonista dei recettori muscarinici
 - *2-4 mg iv + 2 mg ogni 10 min fino alla scomparsa dei sintomi*
 - **PRALIDOSSIMA** riattivatore delle colinesterasi
 - *1-2 gr iv ic immediatamente dopo l'esposizione*
- +
- **TERAPIA DI SUPPORTO**

GAS NERVINI

- Sono inibitori irreversibili delle AChEsterasi
- Sono tra i più potenti agenti tossici sintetici conosciuti
- Sono letali a dosi al di sotto del milligrammo
- Sintomatologia identica a quella degli organofosforici, ma con evoluzione molto rapida e prognosi infausta