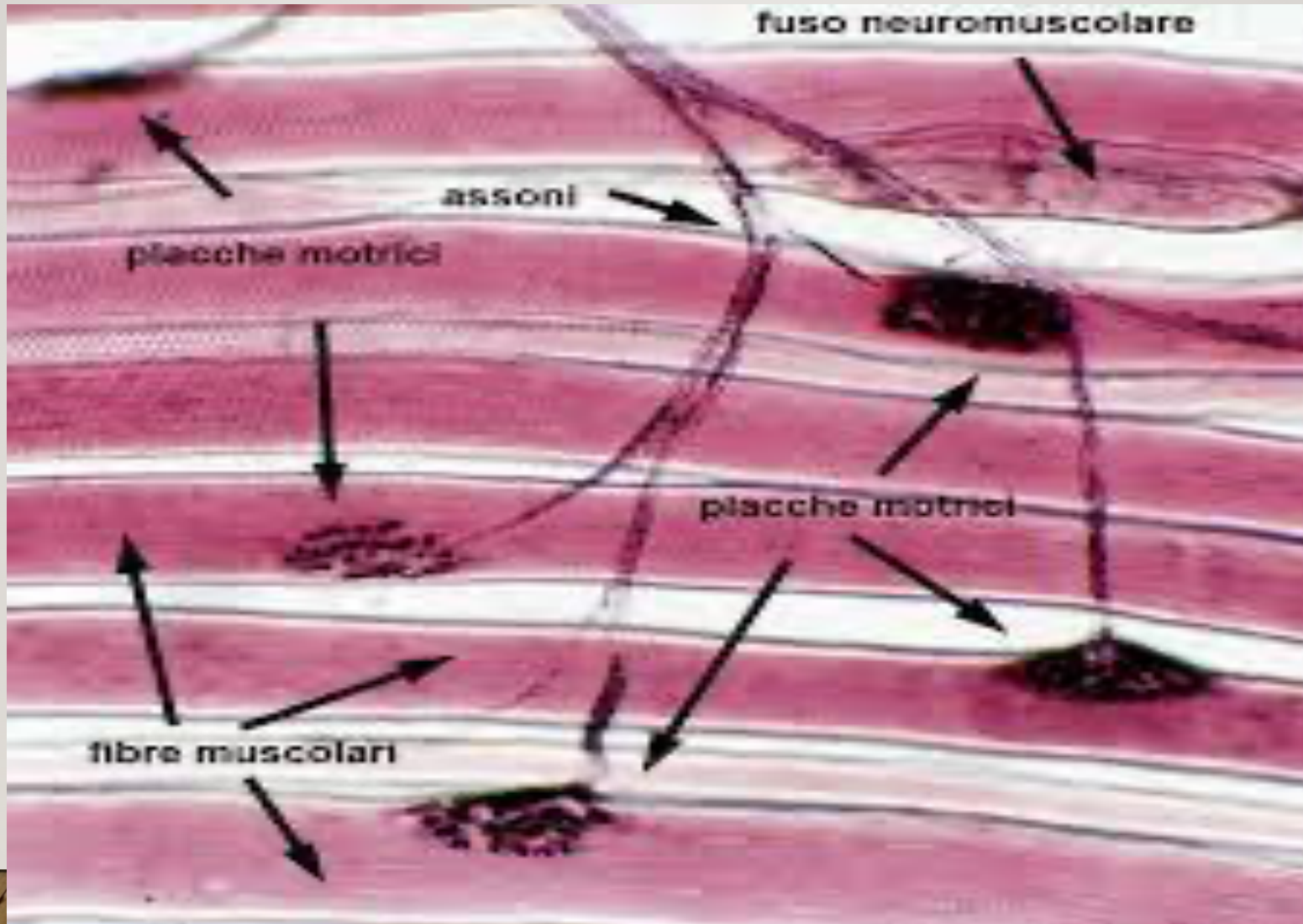
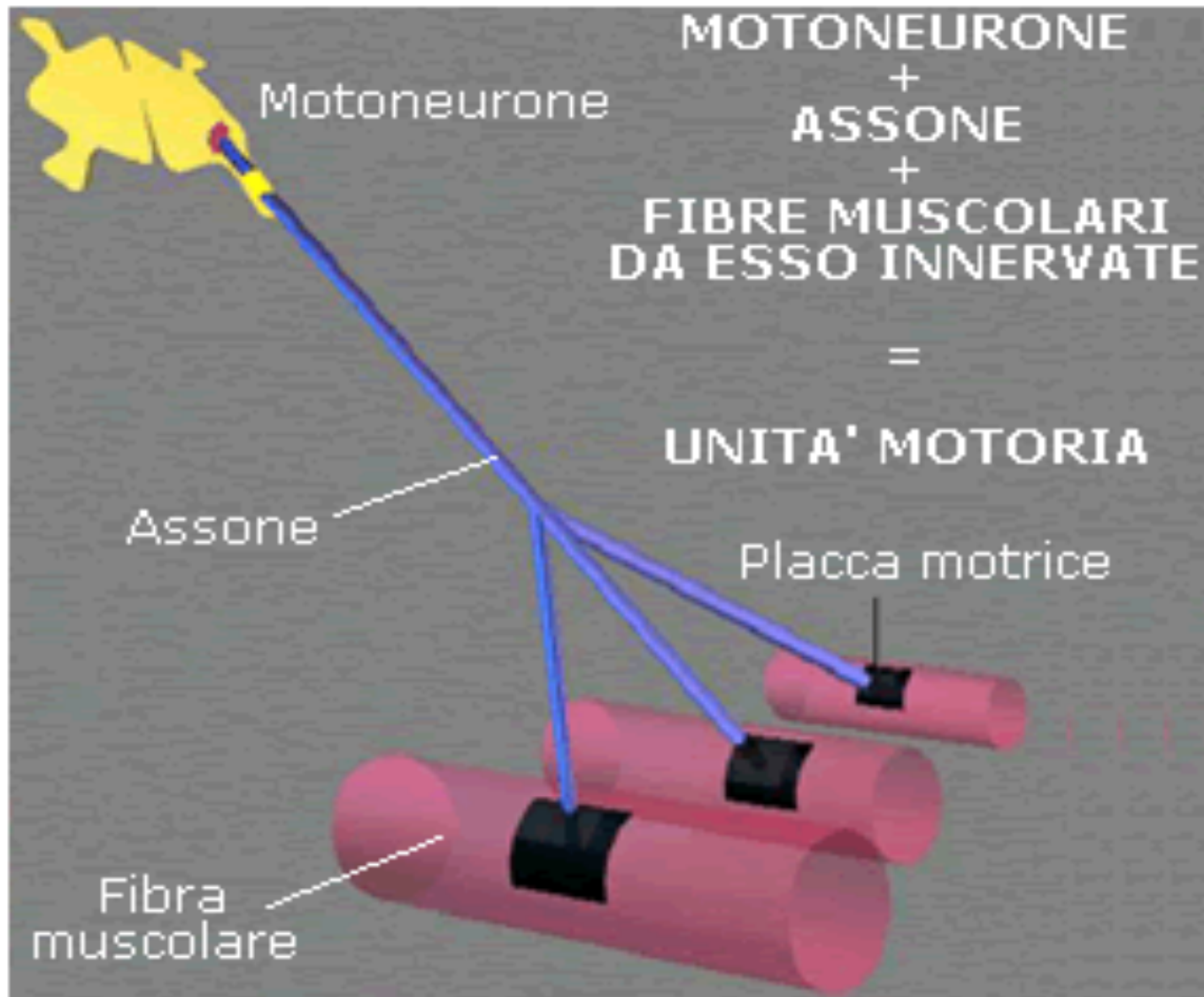


FARMACI ATTIVI SUL SISTEMA NERVOSO SOMATICO (MIORILASSANTI)



MIORILASSANTI

Farmaci la cui azione si svolge a livello della giunzione neuromuscolare. Determinano un più profondo ed efficace rilassamento della muscolatura scheletrica rispetto a quello ottenuto con farmaci che, come l'etere, l'alotano, i barbiturici, il cloralio idrato, agiscono a livello centrale, o come gli analgesici locali, a livello periferico.



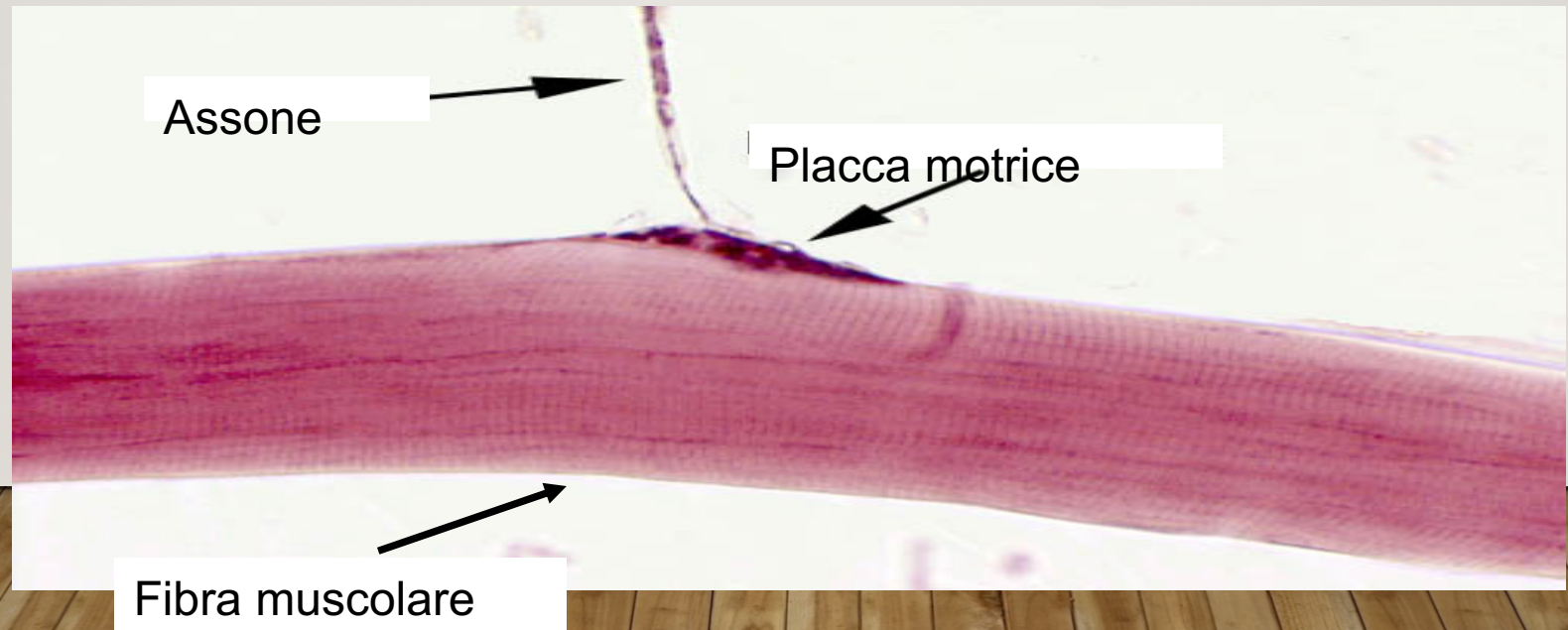
Eventi cellulari nella trasmissione neuromuscolare.

Ciascuna fibra nervosa si ramifica dando in media 200 diramazioni.

Ciascuna diramazione nervosa forma una placca su una singola fibra muscolare.

Le vescicole sinaptiche all'interno del terminale nervoso sono ammassate immediatamente opposte alle pieghe giunzionali del sarcolemma.

I recettori per l'acetilcolina del sarcolemma rappresentano almeno il 90% della membrana.



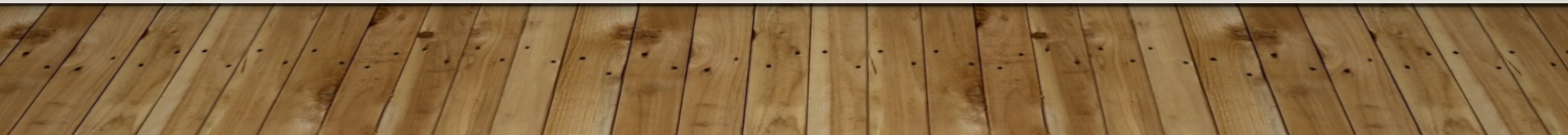
Eventi cellulari nella trasmissione neuromuscolare.

Propagazione dell'impulso nel terminale nervoso

-Il potenziale d'azione nervoso viaggia attraverso la fibra nervosa motoria per conduzione saltatoria (Nodi di Ranvier) fino all'entrata della fibra nervosa nel muscolo. Da qui in poi la propagazione avviene come nelle fibre nervose non mielinizzate.

Liberazione dell'acetilcolina

- 1) Influsso di Ca^{++} associato al normale potenziale d'azione
- 2) La superficie delle membrane delle vescicole (caricate negativamente) vengono neutralizzate e queste si marginalizzano alla membrana pregiunzionale.



Eventi cellulari nella trasmissione neuromuscolare.

Liberazione dell'acetilcolina

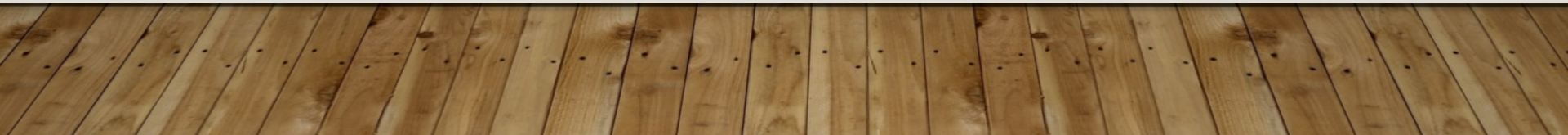
3) Fusione della vescicola e liberazione per esocitosi dell'Ach.

4) La membrana viene poi respinta all'interno del citoplasma per intervento dei filamenti contrattili che formano come un cestino.

5) Le vescicole a cestino si fondono con la cisterna ove all'interno viene formata l'Ach ad opera della colina-acetil-trasferasi.

6) le vescicole si staccano (evaginano) dalla cisterna

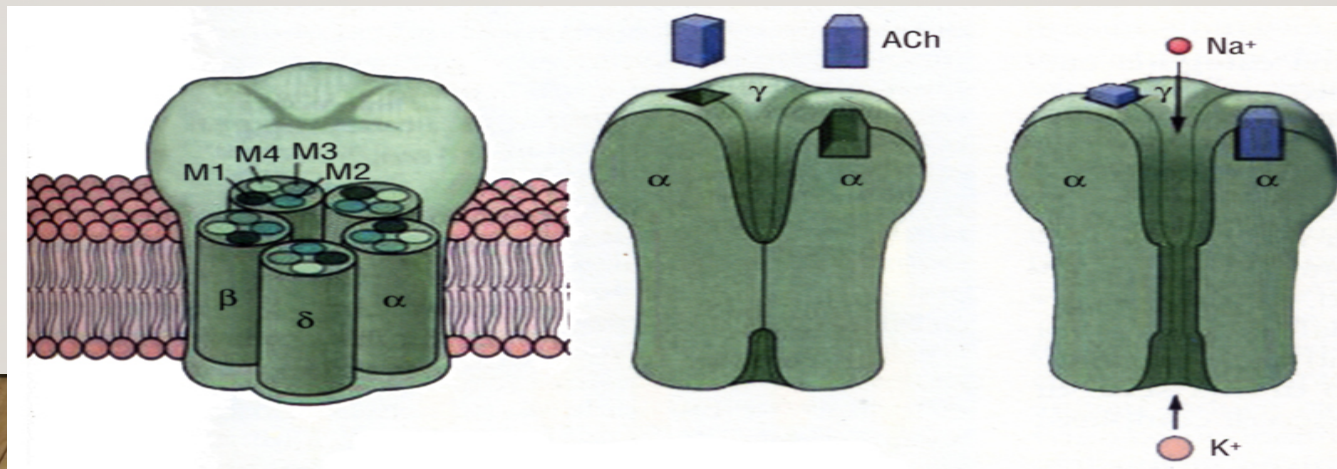
L'intero ciclo (1-6) è molto veloce (da qualche secondo a qualche minuto).



Eventi cellulari nella trasmissione neuromuscolare.

Produzione del potenziale di placca

- Ciascuna vescicola rilascia circa 10.000 molecole di Ach
- in 0,1 millisecondi l'Ach diffonde nello spazio giunzionale
- 200 A misura lo spazio giunzionale
- Legame dell'Ach con i recettori N_M



Eventi cellulari nella trasmissione neuromuscolare.

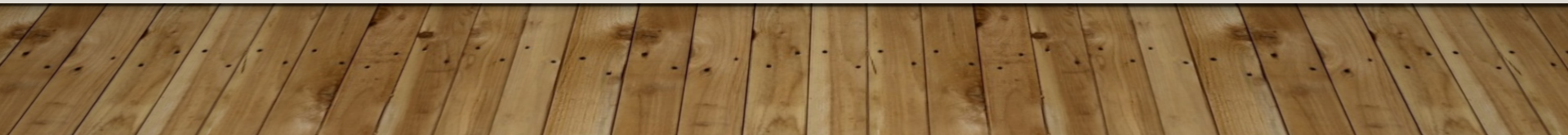
Produzione del potenziale di placca

I recettori stimolati aprono i canali per il Ca^{++} , Na^+ e K^+ nella placca. Il potenziale di placca è un evento graduale (dipende dalle vescicole di ACh rilasciate e dal numero di molecole di ACh che interagiscono con i recettori).

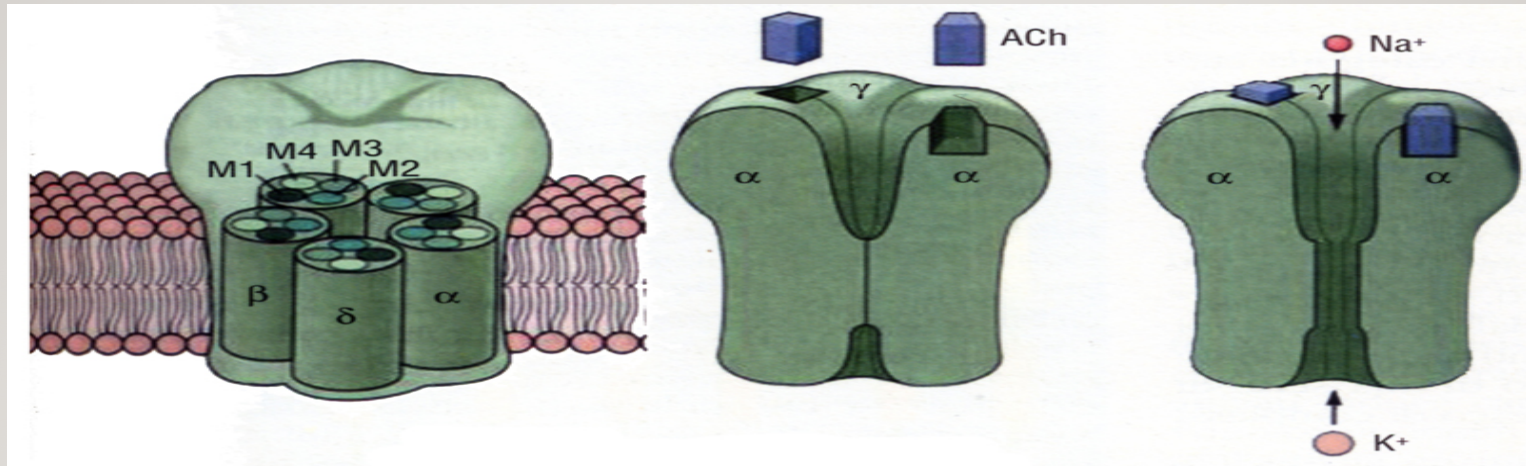
Contrazione del muscolo

Livello normale di Ca^{++} nel citosol 10^{-7}

La liberazione di Ca dal reticolo sarcoplasmatico comporta un aumento della concentrazione di Ca di un log 10^{-6} dando via alla interazione troponina-actina-miosina.



Recettore nicotino muscolare N_M

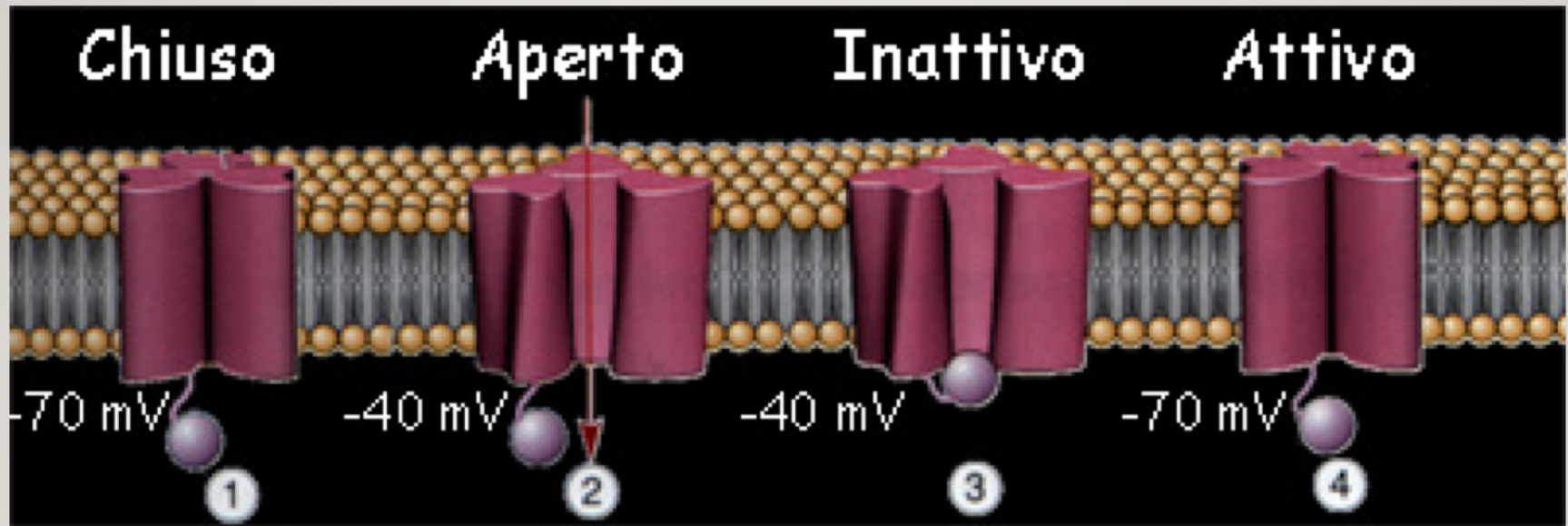


Nella giunzione muscolare dei mammiferi ci sono circa 10.000 recettori per μm^2 (90% del sarcolemma) il che permette la massima efficienza di trasduzione sinaptica.

Il recettore N_M appartiene alla classe dei recettori canale.

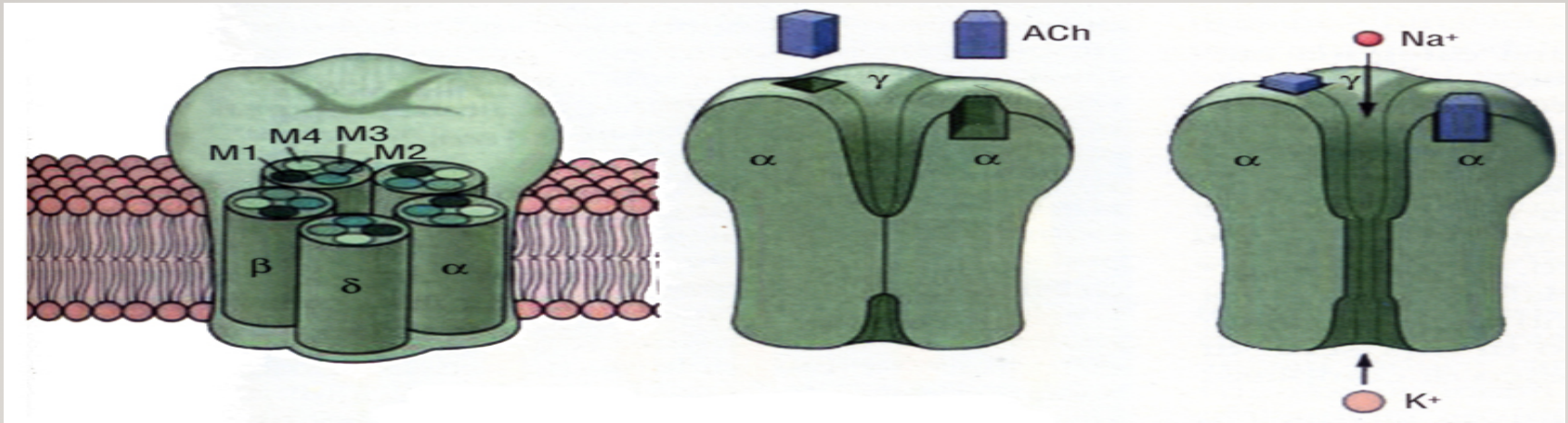
Il legame con l'ACh determina una modifica conformazionale temporanea permettendo agli ioni di attraversare determinando una variazione del potenziale elettrico di membrana di tipo depolarizzante eccitatorio.

Il canale voltaggio-dipendente selettivo per il sodio



I canali per il sodio sono normalmente chiusi (1) e si aprono sempre per un breve tempo, meno di 1 msec (2). Se la depolarizzazione permane, una porzione globulare della proteina-canale oscilla verso l'alto e chiude il poro, che allora si dice essere inattivato (3). Quando la membrana si ripolarizza, il poro si chiude e la porzione globulare si sposta, tornando alla porzione iniziale. Il canale, chiuso, torna così ad essere attivo (4).

Recettore nicotinic muscolare N_M



A differenza del recettore N_N che può essere costituito (in funzione della localizzazione anatomica) da una o più sub unità il N_M è da quattro diverse sub unità α , β γ (ϵ) e δ . Sempre 2 di α .

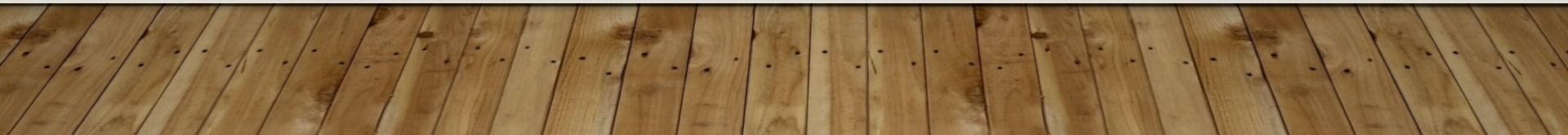
Sulla superficie esterna della sub unità α sono presenti i siti di legame degli agonisti che debbono essere occupati contemporaneamente per determinare l'apertura del canale.

Farmaci di blocco neuromuscolare

Sostanze naturali e di sintesi sono capaci di interrompere la funzionalità della placca motrice.

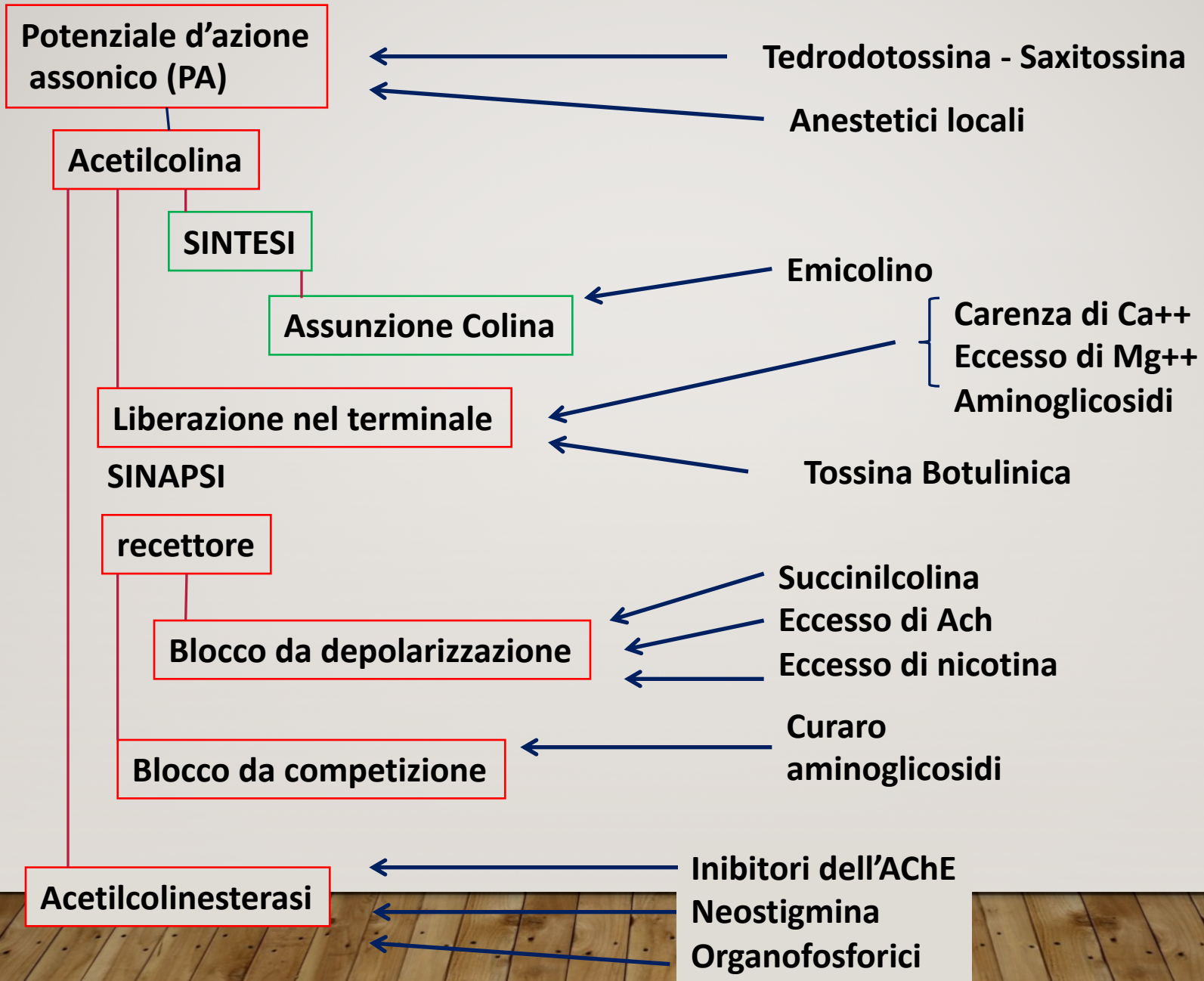
Possiamo dividerli in sostanze che agiscono in sede PRESINAPTICA (inibendo la sintesi e/o il deposito e/o la liberazione dell'Ach) o che agiscono in sede POSTSINAPTICA interagendo con il recettore.

Tra i principi attivi che hanno azione in sede POSTSINAPTICA trovano applicazione in medicina e vengono comunemente chiamati **miorilassanti**.



MECCANISMI FISIOLGICI

MECCANISMI FARMACOLOGICI



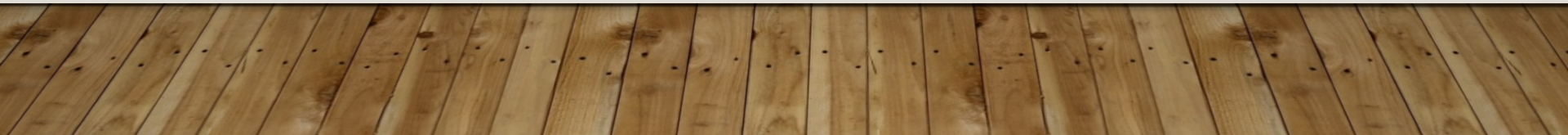
Farmaci di blocco neuromuscolare ad azione presinaptica

Sostanze che interferiscono con la sintesi ed il deposito dell'ACh.

Emicolino: Inibitore competitivo del trasporto della colina nel terminale nervoso. Limita la sintesi di ACh.

Vesamicolo: impedisce il passaggio dell'ACh dal citoplasma alla vescicola sinaptica (impedisce il deposito).

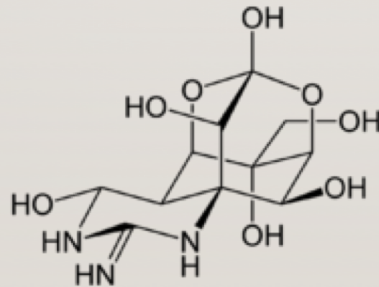
Sostanze interessantissime per gli studi di fisiofarmacologia.
Nessuna applicazione medica.



Farmaci di blocco neuromuscolare ad azione presinaptica

Sostanze che si legano selettivamente ai canali del Na⁺ voltaggio-dipendenti e bloccano la propagazione del potenziale d'azione lungo il motoneurone e/o la depolarizzazione della cellula muscolare.

Tetrodotossina o ttx: blocco selettivo dei canali del Na⁺ voltaggio dipendenti del neurone motorio e della cellula muscolare striata.



Saxitossina



Farmaci di blocco neuromuscolare ad azione presinaptica

Sostanze che ostacolano l'ingresso del Ca^{++} nel terminale assonico ed il conseguente rilascio dell'Ach.

Gli ioni Mg^{++} e tutti i cationi polivalenti che competono con i meccanismi di ingresso del Ca^{++} nella cellula.

Oppure una carenza di Ca^{++} .

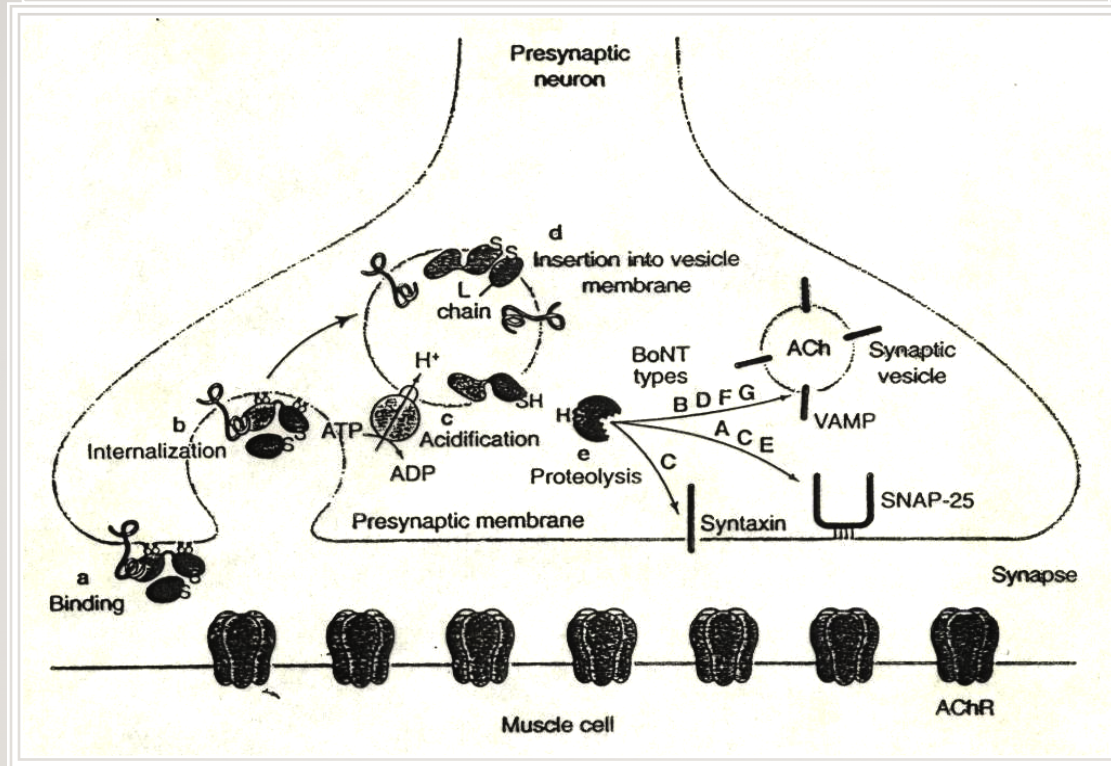
Gli antibiotici aminoglicosidi

Farmaci di blocco neuromuscolare ad azione presinaptica

Sostanze che agiscono sul meccanismo d'azione di rilascio dell'Ach.

- Tossina Botulinica
- α -bungarotossina
- Latrotossina
- atrazotossina

Meccanismo d'azione della tossina botulinica



1. la BoNTA si lega alla membrana presinaptica a livello della placca neuromuscolare e viene internalizzata per endocitosi.
2. Acidificaz. della vescicola, traslocaz. In membrana, riduz. del ponte S-S, liberazione della tossina (catena L, 50 kDa), subunità attiva.
3. Protolisi di proteine coinvolte nella neuroesocitosi.
4. Compromissione rilascio acetilcolina.

FARMACI DI BLOCCO NEUROMUSCOLARE AD AZIONE POSTSINAPTICA

Può essere:

1) BLOCCO NON DEPOLARIZZANTE

2) BLOCCO DEPOLARIZZANTE

BLOCCO NON DEPOLARIZZANTE

I farmaci che producono questo blocco impediscono il passaggio dell'impulso dal nervo alla fibra muscolare.

Occupano il recettore ed impediscono il legame tra Ach e recettore N_M .
In pratica il miorilassante non depolarizzante si lega al recettore impedendo che ad esso si leghi l' Ach.

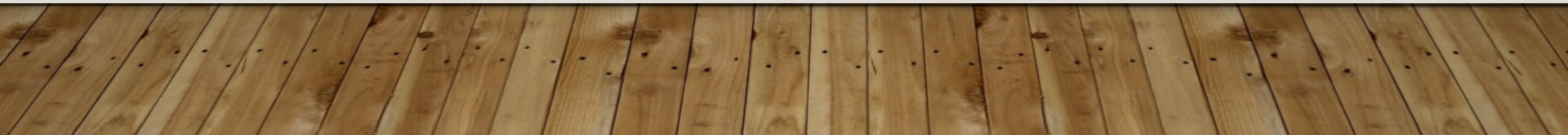
Si possono definire anche

ANTAGONISTI COMPETITIVI DELL' ACETILCOLINA.

D-TUBOCURARINA

Quando la concentrazione di D-Tubocurarina diminuisce sia nel sangue che nel tessuto anche quella a livello della placca motrice diminuisce e quindi aumenta il numero di molecole di Ach che si legano al recettore

per cui viene a cessare il blocco neuromuscolare



BLOCCO NON DEPOLARIZZANTE

Questo processo può essere accelerato:

1) incrementando
la concentrazione di Ach
mediante iniezione diretta



sconsigliata in quanto viene
subito idrolizzata dalla
colinesterasi del sangue

2) Impedendo che venga
distrutta dalla coline-
sterasi



efficace usare degli anti-
colinesterasici(neostigmina)
che bloccano l' enzima
per cui si ha un aumento
dell' Ach a livello della
giunzione neuromuscolare

La **NEOSTIGMINA** ha effetto antagonista sui farmaci **NON DEPOLARIZ.**
mentre tende a potenziare i farmaci **DEPOLARIZ.** e quindi a prolungare
l' effetto di questi miorilassanti

BLOCCO NON DEPOLARIZZANTE

CARATTERISTICHE:

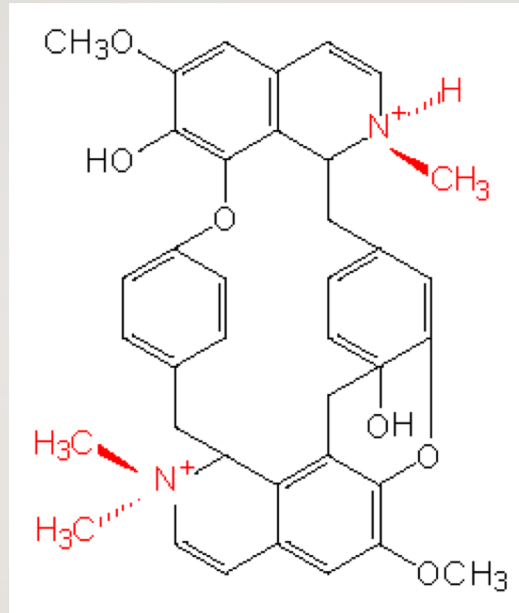
- 1) essi paralizzano i muscoli striati volontari, prevenendo la trasmissione dell' impulso nervoso attraverso la giunzione neuromuscolare.
- 2) durante il blocco l' Ach è prodotta in normale quantità a livello della placca
- 3) farmaci anticolinesterasici come la neostigmina hanno un effetto antagonista.

Nel BLOCCO NEUROMUSCOLARE è costante la sequenza con la quale vengono coinvolti i gruppi muscolari.

Entro 30'' - 60'' si paralizzano: - mm. Facciali

- “ mandibola e coda
- “ gamba e collo
- “ deglutizione e fonazione
- “ addominali e intercostali
- “ diaframma

D-TUBOCURARINA



I miorilassanti non depolarizzanti sono detti anche pachicurari (pachus – speso) perché molecole grosse, voluminose. Capostipite la d.tubocurarina. Alcaloide estratto da piante rampicanti del genere Strycnos Si lega ai recettori o placca motrice impedendo che ad esso si legghi l' ACh

NEOSTIGMINA ANTICOLINESTERASICO

Blocca l'enzima per cui si ha aumento dell'Ach a livello della giunzione neuromuscolare determina lo spiazzamento della D-Tubocurarina e quindi la cessazione del blocco. L'Ach agisce anche a livello delle terminazioni parasimpatiche e dei gangli simpatici e parasimpatici.

L'uso di anticolinesterasici può produrre stimolazione dei recettori nicotinici e muscarinici.

L'utilizzo di atropina blocca gli effetti muscarinici

FARMACI ANTICOLINESTERASICI

Hanno 2 campi d'azione a livello della giunzione neuromuscolare:

- 1) depressione dell'enzima colinesterasico permettendo così la concentrazione di molecole di acetilcolina
- 2) diretta stimolazione della placca motrice come l'Ach.

Ach presenta 2 azioni:

- 1) Az. NICOTINICA a livello della giunzione neuromuscolare e dei gangli autonomi
- 2) Az. MUSCARINICA che ha il suo effetto sul miocardio, sull'intestino, sulla vescica, sulle pupille e sulle ghiandole di secrezione.

D-TUBOCURARINA

CANE : 0.3 mg/kg durata 60-120 min.

Notevole caduta della pressione

MAIALE: 0.3 mg/kg . Buon miorilassamento.

Non provoca caduta della pressione

CAVALLO : 0.22-0.25 mg/kg durata 20-30 min.

Non provoca caduta della pressione.

Non va utilizzata in soggetti con enfisema
polmonare → broncospasmo

PANCURONIO BROMURO

DOSI:

CANE, GATTO, SUINO, CAPRA: 0.22-1.1mg/kg

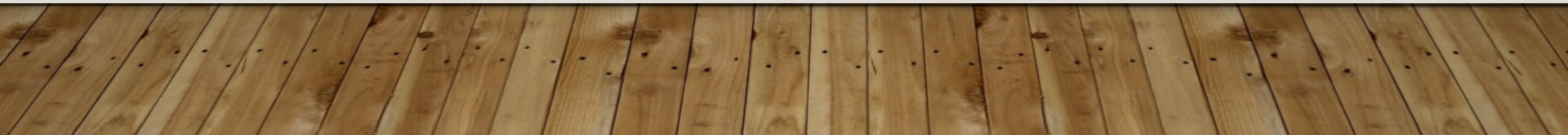
CANE: 0.11 mg/kg sono sufficienti per intubare senza anestesia

SUINO: 0.44 mg/kg sono sufficienti per intubare, miorilassamento per 6' -10'

CAPRA : 0.025 mg/kg durata miorilassamento per 45'

CAVALLO: 0.1 mg/kg

PECORA: 0.005 mg/kg



GALLAMINA

- Produce un blocco competitivo a livello della giunzione neuro muscolare ed inoltre produce un certo blocco vagale
- Cane: tachicardia ma non si ha liberazione di istamina
- E' detossificata nell'organismo ed escreta per la maggior parte immodificata nelle urine.

DOSI:

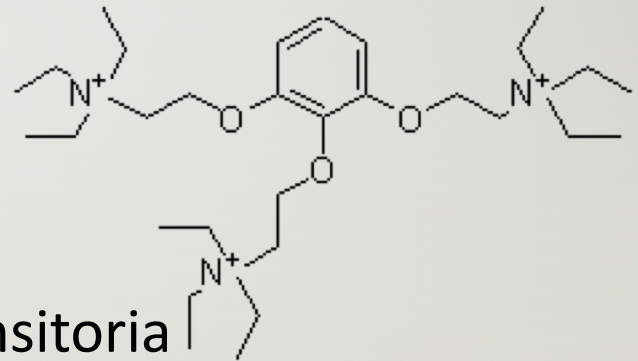
CANE: 0.4 mg/kg i.v. Apnea 15' -25'

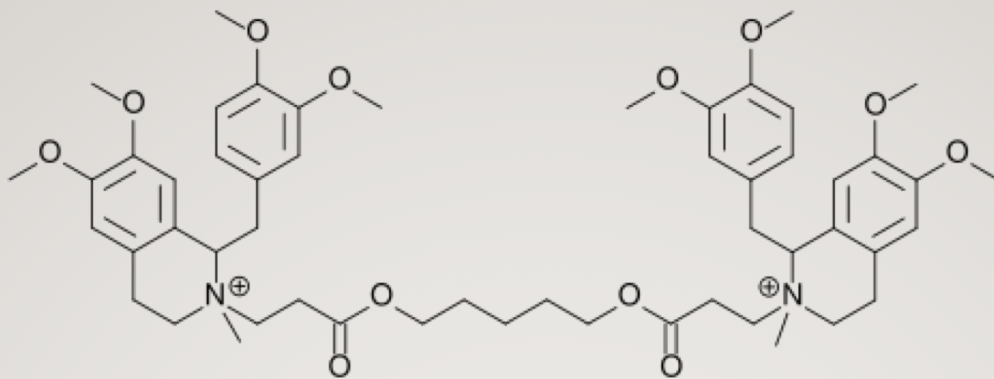
GATTO: 0.4 mg/kg i.v. Apnea 10' -20' Transitoria
ipotensione

CAVALLO: 0.66 mg/kg non provoca arresto respiratorio
1.1 mg/kg apnea 10' -20'

BOVINO: 0.5 mg/kg apnea

SUINO: 0.2 mg/kg non sempre provoca apnea





ATRACURIO

Miorilassante non depolarizzante, a durata d'azione intermedia

- Assenza di effetti cardiocircolatori indesiderati
- Si può utilizzare anche in epatopatici e nefropatici
- L'atracurio, una volta riscaldato a temperatura ambiente e a pH fisiologico, si degrada spontaneamente.
- Un effetto svantaggioso è costituito dalla liberazione di istamina

DOSI:

CANE: 0.5 mg/kg i.v. Apnea 40'

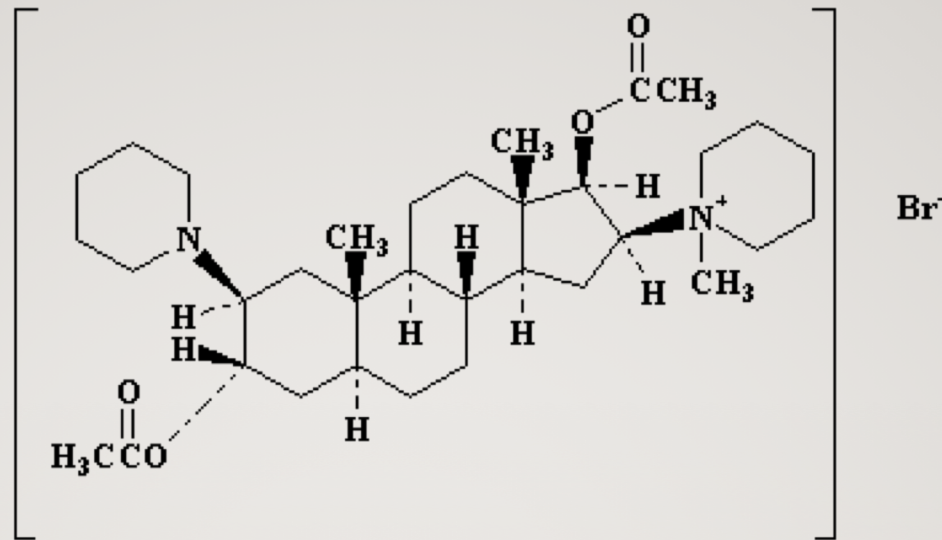
GATTO: 0.25 mg/kg i.v. Apnea 30'

CAVALLO : 0.07 mg/kg i.v. Apnea 12'

La paralisi completa è facilmente antagonizzata dalla NEOSTIGMINA+
ATROPINA

Vecuronium Bromide

$C_{34}H_{57}BrN_2O_4$



VECURONIO

- Più potente del pancuronio
- Durata breve-intermedia
- Azione prolungata nei pazienti epatopatici e nefropatici
- Può produrre bradicardia

DOSI:

CANE: 0.1 mg/kg blocco 20' -25'

GATTO: 0.024 mg/kg blocco 5'

CAVALLO: 0.108 mg/kg blocco 20' - 40'

BLOCCO DEPOLARIZZANTE

Prolungamento del normale processo di depolarizzazione che avviene nella placca motrice in presenza di Ach.

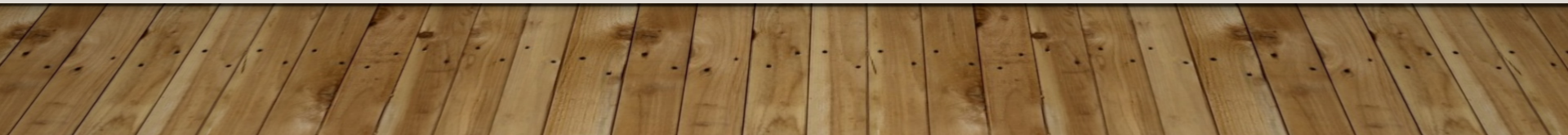
Normalmente l'azione dell'Ach. persiste per una frazione di secondi dopo di che si ha un intervallo transitorio durante il quale la fibra muscolare non risponde più allo stimolo che arriva lungo la fibra nervosa.

Si ha cioè un BLOCCO DA DEPOLARIZZAZIONE che è detto periodo di REFRATTARIETA' o di LATENZA.

Con la somministrazione di **MIORILASSANTI DEPOLARIZZANTI** si allunga in pratica questo periodo.

SUCCINILCOLINA **DECAMETONIO**

I miorilassanti depolarizzanti sono **AGONISTI dell'Ach** cioè si legano ai recettori dell'Ach stimolandola



BLOCCO DEPOLARIZZANTE

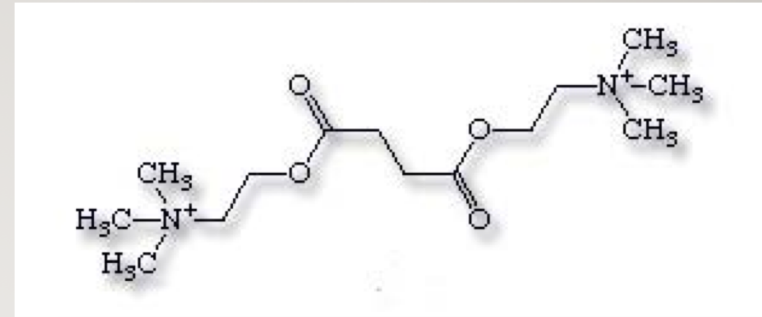
CARATTERISTICHE:

- 1) la paralisi è preceduta da una transitoria stimolazione delle fibre muscolari, probabilmente causata dall'iniziale depolarizzazione
- 2) farmaci come la neostigmina prolungano l'azione di questi miorilassanti
- 3) questi miorilassanti non producono mai un blocco neuromuscolare puro

SUCCINILCOLINA

Poco sensibili: cavallo, gatto, maiale

Molto sensibili: cane, bovino, pecora



- Viene idrolizzata dalla colinesterasi di sangue come l' Ach. Tutte le condizioni che diminuiscono la quantità circolante della pseudocolinesterasi (gravidanza, epatiti) aumentano la durata d' azione della succinilcolina.

- Può determinare bradicardia o tachicardia, Aritmie, Iperensione, Ipertermia maligna. Provoca tremori e fascicolazioni muscolari

- Non passa la barriera placentare

- E' agonista dell' Ach.

Non può essere ANTAGONIZZATA

SUCCINILCOLINA

CAVALLO: 0.12-0.25 mg/kg dura 4-5 min.

Non paralizza il diaframma

BOVINO PECORA: 0.02 mg/kg dura 6-8 min.

Non paralizza il diaframma

MAIALE : 2 mg/kg dura 2-3 min.

Completa paralisi

GATTO : 3-5 mg/kg dose totale dura 5-6 min.

Completa paralisi

CANE : 0.3 mg/kg dura 15-20 min.

Completa paralisi

Può produrre blocco duplice

Viene idrolizzata dalla plasmacolinesterasi. La NEOSTIGMINA non solo non antagonizza l' azione della succinilcolina ma la prolunga

FATTORI CHE POSSONO INFLUENZARE IL BLOCCO NEUROMUSCOLARE

TEMPERATURA

- L' IPERTERMIA antagonizza il blocco competitivo ma aumenta e prolunga quello depolarizzante
- L' IPOTERMIA prolunga l' azione dei miorilassanti non depolarizzanti.

EQUILIBRIO ACIDO-BASE

- L' ACIDOSI RESPIRATORIA aumenta il blocco neuromuscolare non depolarizzante

FATTORI CHE POSSONO INFLUENZARE IL BLOCCO NEUROMUSCOLARE

SQUILIBRI IDRO-ELETTROLITICI

- L' IPOKALIEMIA e l' IPOCALCEMIA potenziano l' azione degli agenti non depolarizzanti
- La DISIDRATAZIONE aumenta la concentrazione plasmatica delle dosi normali degli agenti non depolarizzanti e ne accresce l' effetto.
- Elevati livelli ematici di magnesio aumentano l' azione sia degli agenti depolarizzanti che non depolarizzanti

ALTRI FARMACI

- Alcuni ANTIBIOTICI potenziano l'azione degli agenti non depolarizzanti: neomicina, streptomina, gentamicina, kanamicina, lincomicina (riducono disponibilità di Ca^{++})

VANTAGGI NELL' USO DEI MIORILASSANTI

VANTAGGIO PRINCIPALE:

- Facilitano l' esposizione chirurgica limitando il trauma tissutale.
- Facilitano le manipolazioni ortopediche come:
 - la riduzione di fratture o di lussazioni abolendo il tono della muscolatura scheletrica

SVANTAGGI NELL' USO DEI MIORILASSANTI

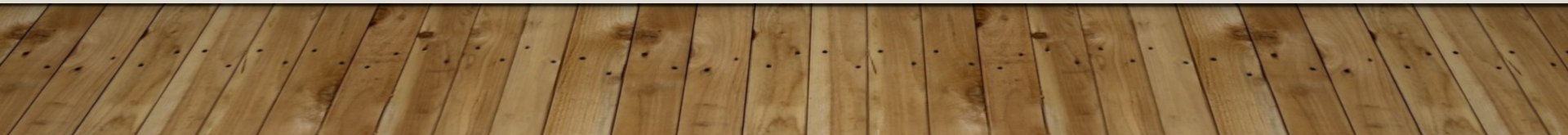
Ne limitano l'impiego:

- la necessità della ventilazione controllata
- la difficoltà di monitorare la profondità dell'anestesia

Nei piccoli animali la profondità dell'anestesia è determinata:

- dal movimento spontaneo o riflesso
- dall'attività riflessa palpebrale e oculare e del tono muscolare mandibolare

In seguito alla somministrazione di miorilassanti il paziente non si muove perché è paralizzato.



Farmaci miorilassanti il tono muscolare

Farmaci capaci di ridurre il tono muscolare senza influenzare la contrazione volontaria (farmaci impiegati nel caso di aumento del tono muscolare).

MEFENESINA – etere aromatico azione a livello spinale causando inibizione selettiva dei motoneuroni

METOCARBAMOLO – GUAIFENESINA – impiegati nel trattamento di spasmi nel cavallo, cane e gatto.

BLACLOFENE – agonista selettivo del recettore $GABA_b$ presinaptico in sede spinale Rallentando la conduzione dell'arco riflesso interferendo nella liberazione di neuromodulatori eccitatori (sostanza P) e neurotrasmettitori eccitatori (glutammato).

BENZODIAZEPINE – Diazepam – azione centrale ($GABA_a$)

TIOCOLCHICOSIDEN – Agisce sui recettori $GABA_a$ e quelli della glicina.

