

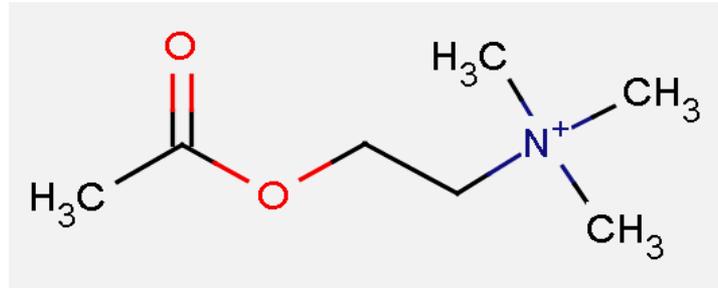
# **Farmacologia della sinapsi colinergica**

# Farmacologia della sinapsi ACh

- Localizzazione dei neuroni colinergici
- Biosintesi e rilascio dell'ACh
- Recettori
- Sistemi di interruzione del segnale
- Agonisti
- Antagonisti

# Farmacologia della sinapsi ACh

- **Localizzazione dei neuroni colinergici**
- Biosintesi e rilascio dell'ACh
- Recettori
- Sistemi di interruzione del segnale
- Agonisti
- Antagonisti

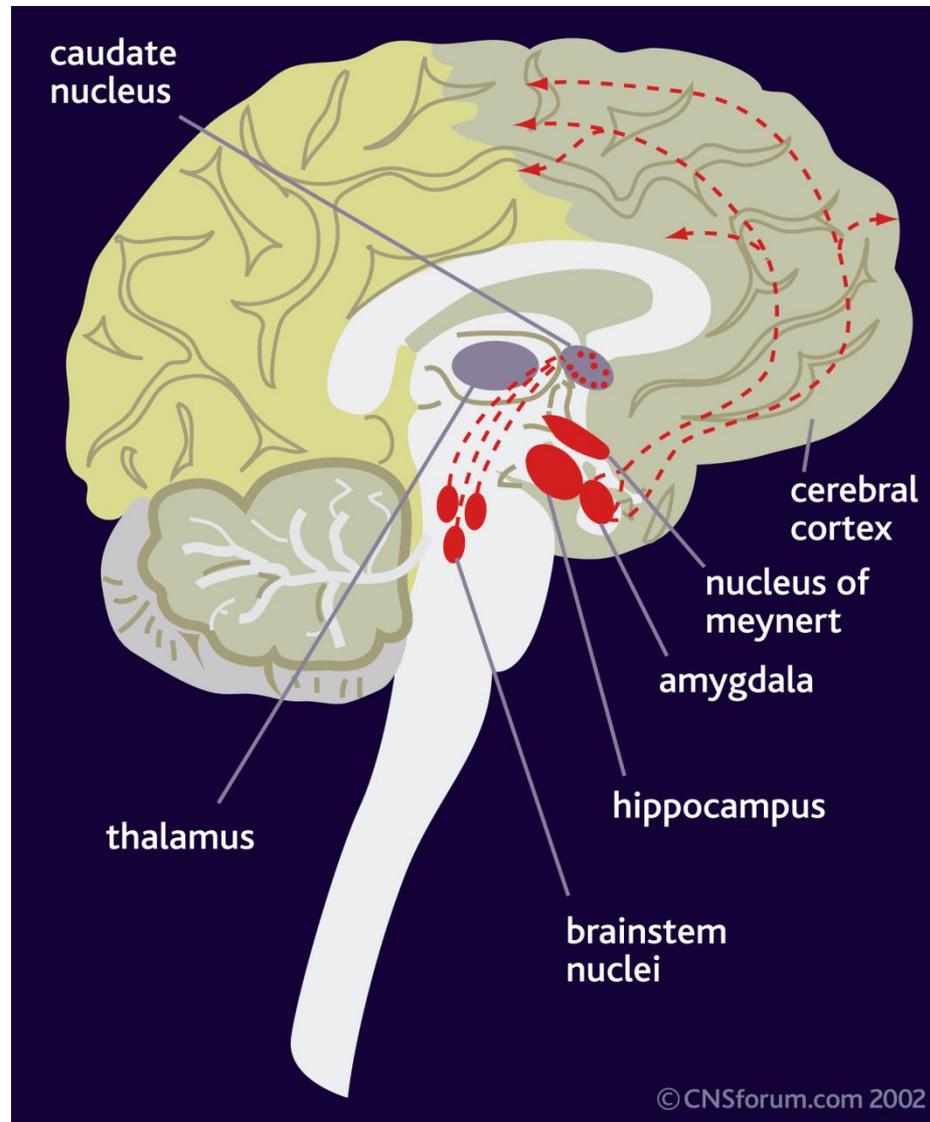


## ACETILCOLINA

mediatore della neurotrasmissione a livello di

- gangli SNA
- terminazioni parasimpatiche
- giunzioni neuromuscolari
- alcuni neuroni del SNC

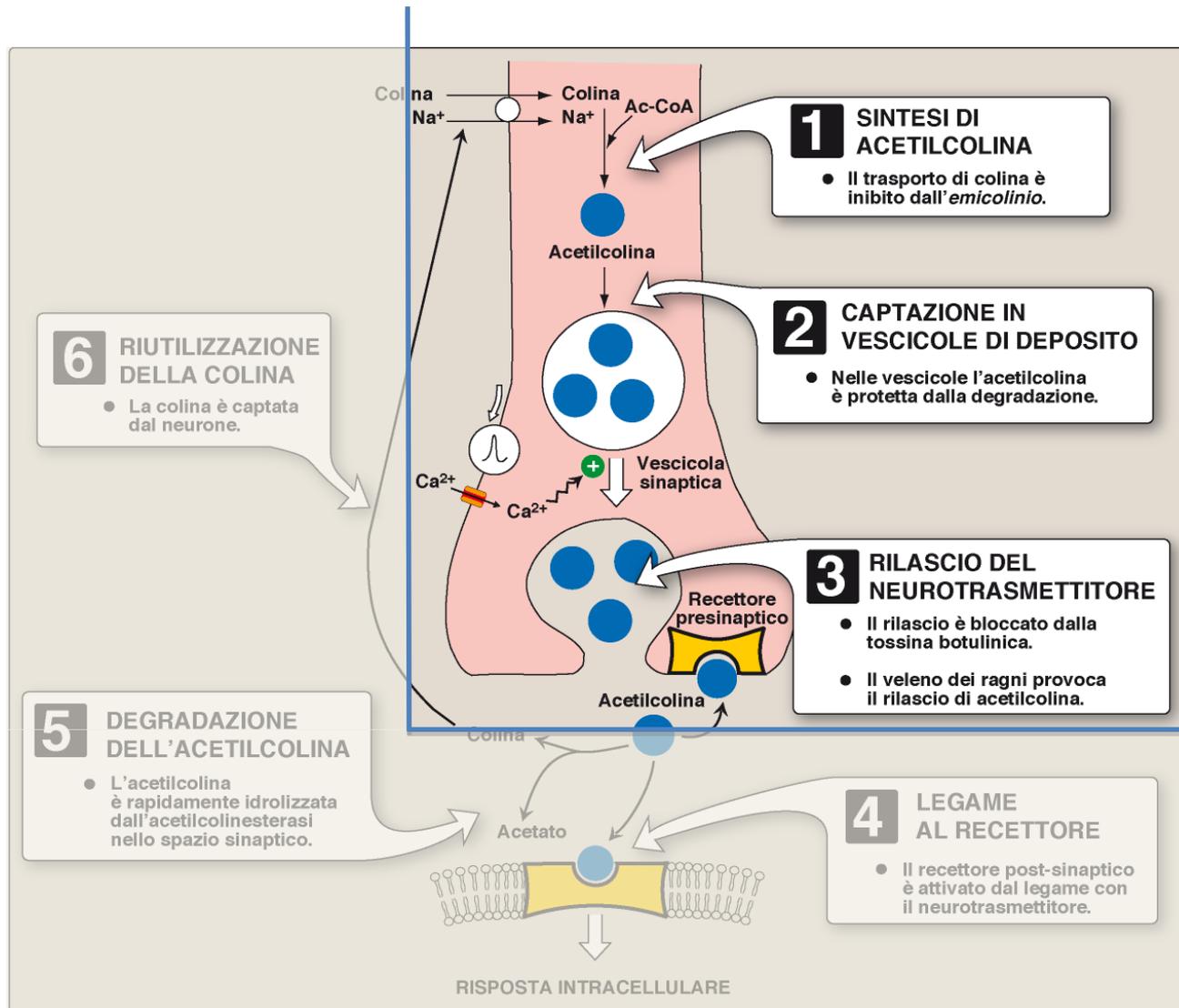
# VIE COLINERGICHE CENTRALI



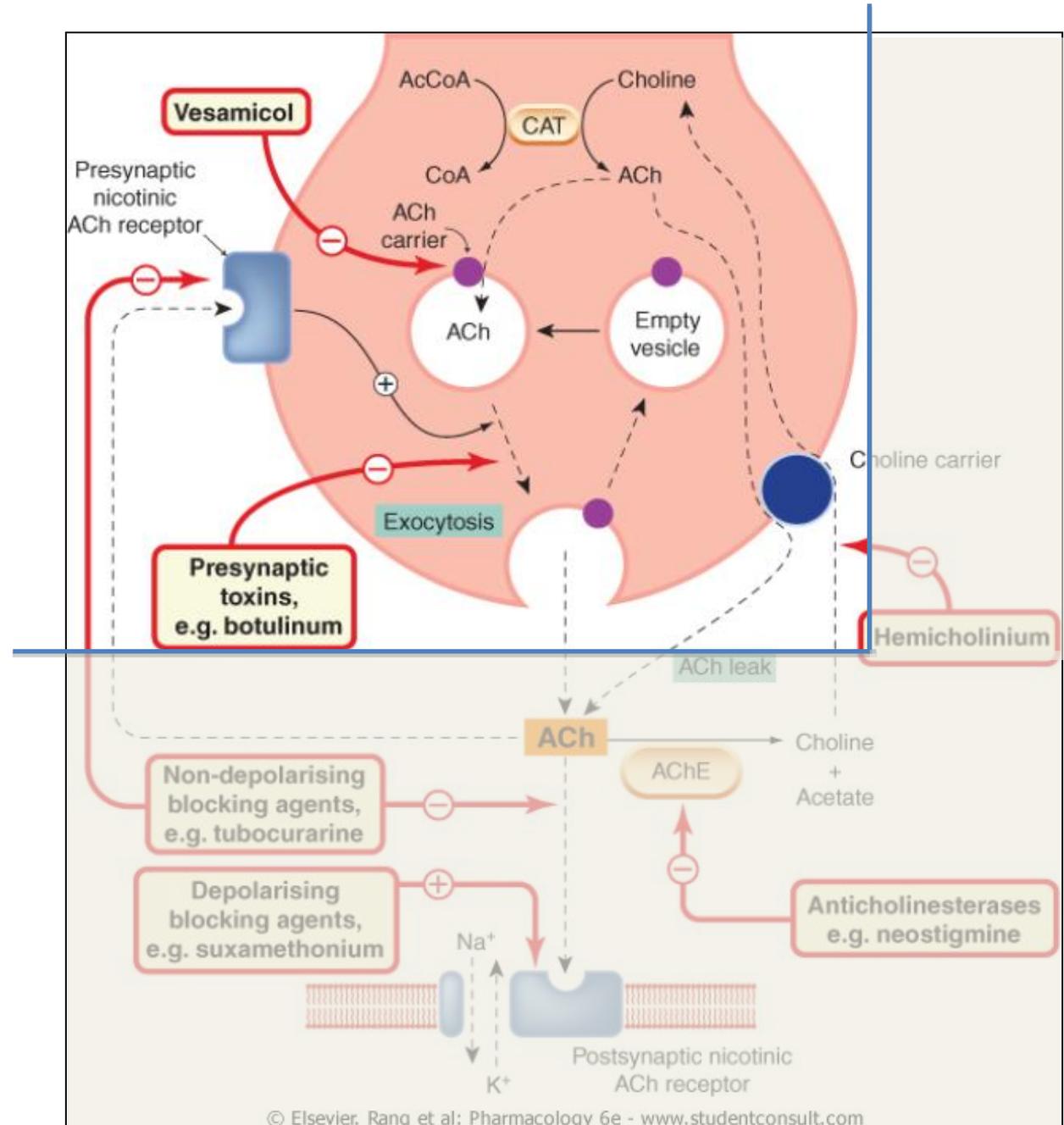
# Farmacologia della sinapsi ACh

- Localizzazione dei neuroni colinergici
- **Biosintesi e rilascio dell'ACh**
- Recettori
- Sistemi di interruzione del segnale
- Agonisti
- Antagonisti

# SINTESI E RILASCIO DELL'ACETILCOLINA



# SITI ED EFFETTI DI FARMACI SU UNA SINAPSI COLINERGICA (NICOTINICA)



# Farmacologia della sinapsi ACh

- Localizzazione dei neuroni colinergici
- Biosintesi e rilascio dell'ACh
- **Recettori**
- Sistemi di interruzione del segnale
- Agonisti
- Antagonisti

# **RECETTORI COLINERGICI**

**Nicotinici**  
**Muscarinici**

## CARATTERISTICHE DEI SOTTOTIPI DEI RECETTORI NICOTINICI

RECETTORE	AGONISTA	ANTAGONISTA	TESSUTO	RISPOSTE	MECCANISMI MOLECOLARI
Nicotinico Muscolare (NM)	Feniltrimetilammonio	Tubocurarina (-neurotossine ( $\alpha$ -bungarotossina)	Giunzione neuromuscolare	Depolarizzazione della placca motrice contrazione del muscolo scheletrico	Apertura del recettore-canale NM. Composizione $\alpha 1, \beta 1, \delta, \sigma, \gamma, \epsilon, \zeta$
Neuronale (NN)	Dimetilfenilpiperazina Citisina Epibatidina	Trimetafano	Gangli autonomi	Depolarizzazione e scarica dei neuroni postgangliari	Apertura del recettore-canale NN. Composizione $\alpha 1-9, \beta 2-4$ .
			Midollare surrenale	Secrezione di catecolamine	
			SNC	Varie	

# CARATTERISTICHE DEI SOTTOTIPI DEI RECETTORI NICOTINICI

## Acetylcholine Receptors (Nicotinic)

CURRENTLY USED NAME	Neuronal (CNS) ( $\alpha$ -Bungarotoxin insensitive)	Neuronal (CNS) ( $\alpha$ -Bungarotoxin sensitive)	Neuronal (autonomic ganglia)	Muscular
<b>SUBUNITS (ARRANGED AS PENTAMERS)</b>	$\alpha$ 4 $\beta$ 2 (major) $\alpha$ 3 $\beta$ 4 $\alpha$ 2? $\alpha$ 3 ?	$\alpha$ 7 homomers $\alpha$ 8 ? $\alpha$ 9 ? $\alpha$ 9/ $\alpha$ 10	$\alpha$ 7 homomers $\alpha$ 3 $\alpha$ 5 $\beta$ 4 $\alpha$ 3 $\alpha$ 5 $\beta$ 2 $\beta$ 4	$\alpha$ 1 $\beta$ 1 $\delta$ $\gamma$ ( $\epsilon$ )
<b>RECEPTOR SELECTIVE AGONISTS</b>	Cytisine <sup>a</sup> (C 2899) RJR-2403 (R-130) Epibatidine (E 1145) Anatoxin-a (A-224) ABT-418 A-85380 (A-251) DBO-83 (D 7938)	Anatoxin-a (A-224) DMAC GTS-21 <sup>a</sup> AR-R 17779	Epibatidine (E 1145) SIB-1553A DMPP (D 5891)	Epibatidine (E 1145) Anatoxin-a (A-224) TMA (T 3411)
<b>RECEPTOR SELECTIVE ANTAGONISTS</b>	Mecamylamine (M 9020) Dihydro- $\beta$ -erythroidine (D-149) Erysodine $\alpha$ -Conotoxin AulB ( $\alpha$ 3 $\beta$ 4) $\alpha$ -Conotoxin MII ( $\alpha$ 3 $\beta$ 2)	Methyllycaconitine (M-168) $\alpha$ -Bungarotoxin (T 3019) $\alpha$ -Conotoxin IMI (C 2461)	Hexamethonium (H 0879) Chlorisondamine ? Mecamylamine ? (M 9020) $\kappa$ -Bungarotoxin	$\alpha$ -Bungarotoxin (T 3019)
<b>SIGNAL TRANSDUCTION MECHANISMS</b>	Modulation of cation channel conductance/permeability properties 			
<b>RADIOLIGANDS OF CHOICE</b>	[ <sup>3</sup> H]-Nicotine [ <sup>3</sup> H]-Epibatidine [ <sup>3</sup> H]-Cytisine	[ <sup>125</sup> I]- $\alpha$ -Bungarotoxin [ <sup>3</sup> H]-Methyllycaconitine	[ <sup>3</sup> H]-Epibatidine [ <sup>125</sup> I]- $\alpha$ -Bungarotoxin [ <sup>3</sup> H]-Methyllycaconitine	[ <sup>125</sup> I]- $\alpha$ -Bungarotoxin

Sigma-RBI Product Numbers are shown in red; for detailed product information, visit the Sigma-RBI eHandbook at [www.sigma-aldrich.com/sigma-rbiehandbook](http://www.sigma-aldrich.com/sigma-rbiehandbook).

### ABBREVIATIONS

**A-85380:** 3-(2-[5]-Azetidylmethoxy)pyridine

**ABT-418:** (S)-3-Methyl-5-(1-methyl-2-pyrrolidinyl)isoxazole

**AR-R 17779:** (-)-spiro[1-Azabicyclo[2.2.2]octane-3,5'-oxazolidin-2'-one (4a)

**DBO-83:** 3-(6-Cl-3-yl)-Diazabicyclo[3.2.1]octane

**DMAC:** 3-(4)-Dimethylaminocinnamylidene anabaseine

**DMPP:** N,N-Dimethyl-N'-phenyl-piperazinium iodide

**GTS-21:** [3-(2,4-Dimethoxybenzylidene)-anabaseine

**RJR-2403:** N-Methyl-4-(3-pyridinyl)-3-buten-1-amine

**SIB-1553A:** 4-[[2-(1-Methyl-2-pyrrolidinyl)ethyl]thio]phenyl hydrochloride

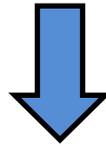
**TMA:** Tetramethylammonium

## RECETTORI NICOTINICI

Recettori-canale specifici per i cationi.

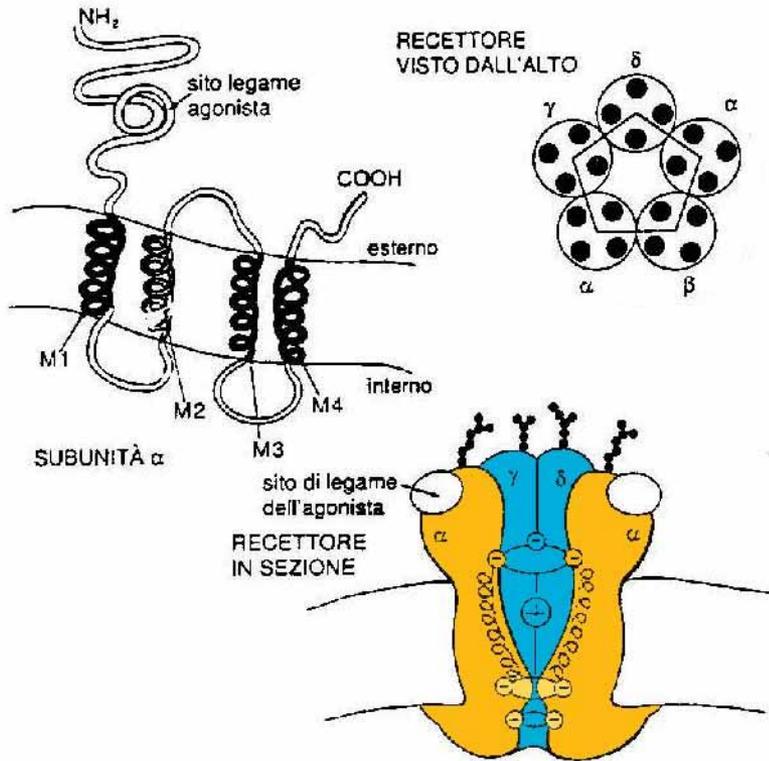
Costituiti da 5 subunità.

L'agonista interagisce con la subunità  $\alpha$  e causa l'apertura del canale



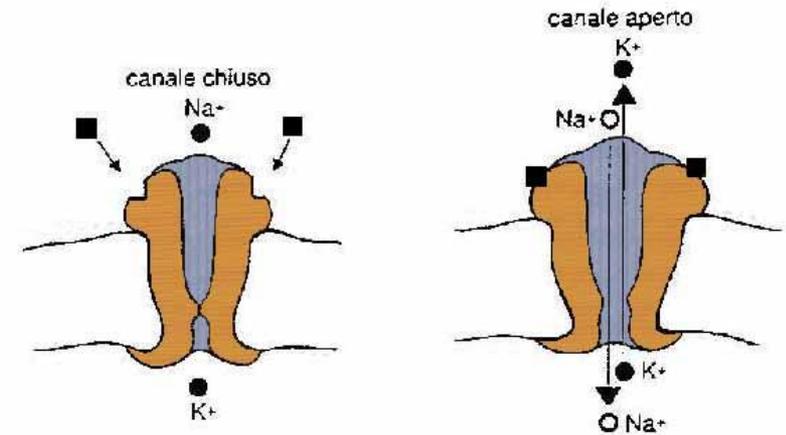
DEPOLARIZZAZIONE della membrana

# Struttura del recettore nicotinic muscolare



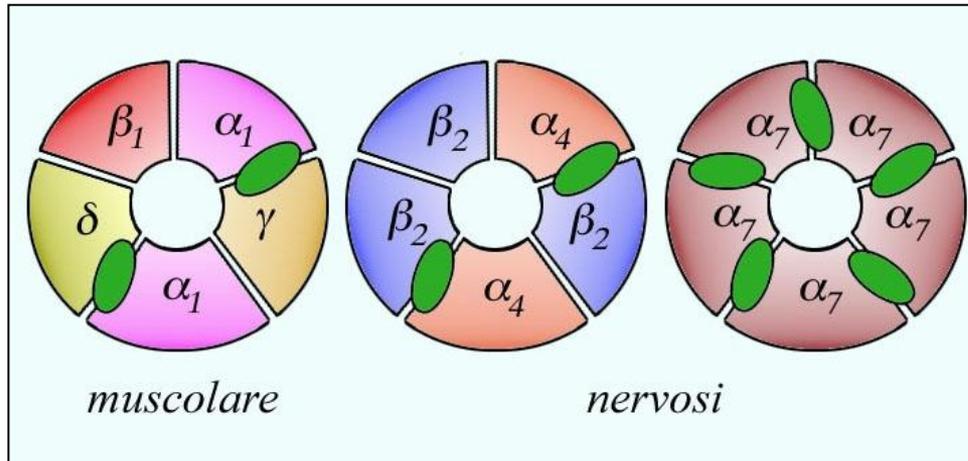
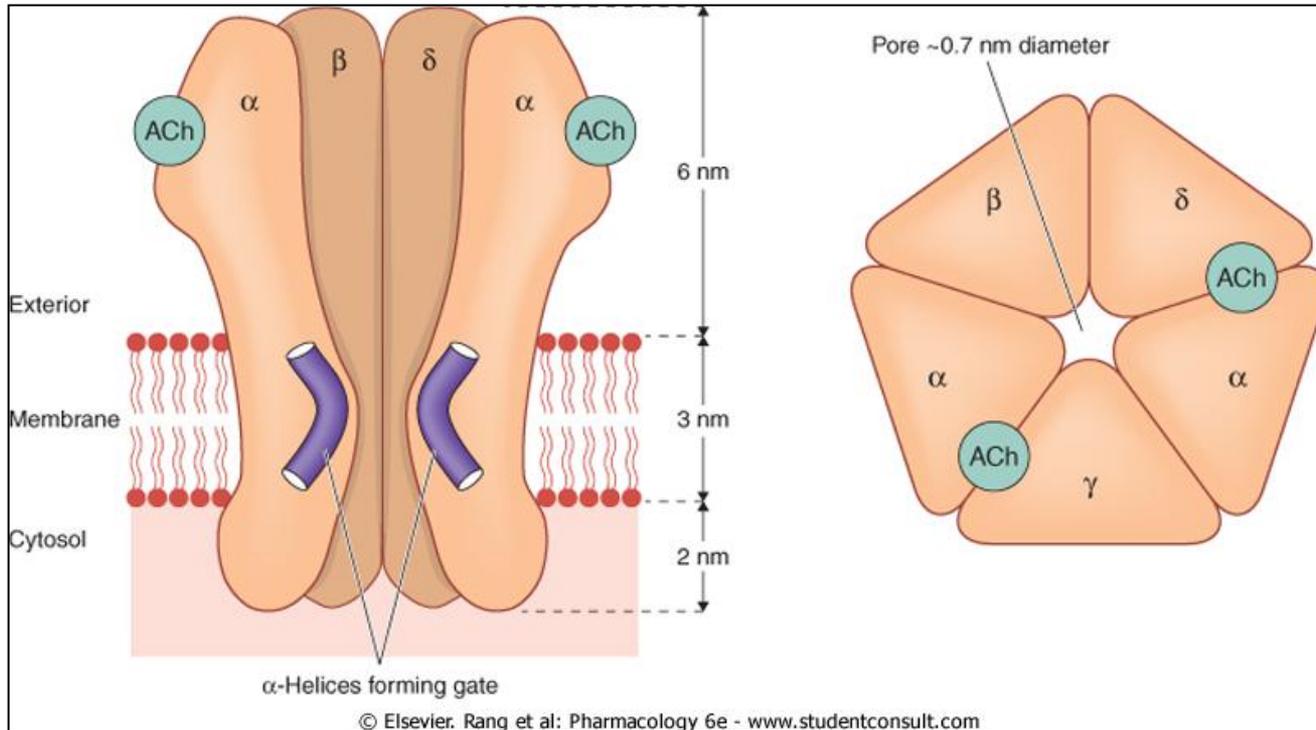
- Composto da 5 subunità (pentamero)
- Estesa estremità N-terminale extracellulare con sito di legame per l'ACh
- 4 domini transmembranari
- I 5 domini M2 formano il canale

# Funzione del recettore nicotinic muscolare



- L'apertura del canale è "operata" dall'agonista

# STRUTTURA MOLECOLARE DEL RECETTORE NICOTINICO



# CARATTERISTICHE DEI SOTTOTIPI DEI RECETTORI MUSCARINICI

Tab. 27.1. I recettori muscarinici.

Nome Tipo	M <sub>1</sub> nervoso	M <sub>2</sub> cardiaco	M <sub>3</sub> ghiandolare	M <sub>4</sub> ?	M <sub>5</sub> ?
<b>Localizzazione</b>	SNC (corteccia ippocampo), gangli.	atri, tessuto di conduzione, SNC (presinaptico)	ghiandole esocrine muscoli lisci endotelio	SNC polmone utero	SNC
<b>Agonisti</b>	ACh, CCh, McNA433	ACh, CCh	ACh, CCh	ACh, ?	ACh, ?
<b>Antagonista selettivo</b>	pirenzepina	tripitramina AFDX384	4-DAMP	MT3	?
<b>Meccanismo di trasduzione</b>	↑ IP <sub>3</sub> , DAG ↑ Ca <sup>2+</sup> intracell ↑ cAMP	↓ cAMP ↑ correnti K <sup>+</sup> ↓ correnti Ca <sup>2+</sup>	↑ IP <sub>3</sub> , DAG ↑ Ca <sup>2+</sup> intracell ↑ cAMP	↓ cAMP ↑ canale K <sup>+</sup> ↓ canale Ca <sup>2+</sup>	↑ IP <sub>3</sub> , DAG ↑ Ca <sup>2+</sup> intracell ↑ cAMP
<b>Proteine G</b>	G <sub>q</sub> /G <sub>11</sub>	G <sub>i</sub> /G <sub>o</sub>	G <sub>q</sub> /G <sub>11</sub>	G <sub>i</sub> /G <sub>o</sub>	G <sub>q</sub> /G <sub>11</sub>

CCh = carbacolo; DAG = diacilglicerolo; IP<sub>3</sub> = inositoltrifosfato; ↑ = aumenta; ↓ = diminuisce  
 MT3 = tossina del serpente mamba verde; 4-DAMP = 4-difenilacetossi-N-metilpiperidina metilioduro

# CARATTERISTICHE DEI SOTTOTIPI DEI RECETTORI MUSCARINICI

## Acetylcholine Receptors (Muscarinic)

CURRENTLY ACCEPTED NAME	M <sub>1</sub> (M-194)	M <sub>2</sub> (M 4560)	M <sub>3</sub> (M-176)	M <sub>4</sub> (M 4810)	M <sub>5</sub> (M-179)
<b>MOLECULAR BIOLOGY CLASSIFICATION</b>	m1	m2	m3	m4	m5
<b>STRUCTURAL INFORMATION</b>	460 aa (human)	466 aa (human)	590 aa (human)	479 aa (human)	532 aa (human)
<b>SUBTYPE SELECTIVE AGONISTS <sup>a</sup></b>	McN-A-343 (C 7041) (ganglion) Pilocarpine (P 6503) (relative to M <sub>3</sub> and M <sub>5</sub> ) L-689,660 Xanomeline CDD-0097 (C-258)	Bethanechol (C 5259) (relative to M <sub>4</sub> )	L-689,660	McN-A-343 (C 7041) (relative to M <sub>2</sub> )	None known
<b>SUBTYPE SELECTIVE ANTAGONISTS <sup>a</sup></b>	Pirenzepine (P 7412) Telenzepine (T-122)	Methoctramine (M-105) AF-DX 116 AF-DX 384 Gallamine (G 8134) (non-competitive) Himbacine (H 4904) Triptiramine	Hexahydro-sila-difenidol <i>p</i> -Fluorohexahydro-sila-difenidol (H-127) 4-DAMP (D-104)	Tropicamide (T 9778) Himbacine (H 4904) AF-DX 384	None known
<b>RECEPTOR SELECTIVE AGONISTS</b>	Bethanechol (C 5259) Metoclopramide (M 0763) Muscarine (M 6532) Pilocarpine (P 6503) Oxotremorine M (O-100)	Bethanechol (C 5259) Metoclopramide (M 0763) Muscarine (M 6532) Pilocarpine (P 6503) Oxotremorine M (O-100)	Bethanechol (C 5259) Metoclopramide (M 0763) Muscarine (M 6532) Pilocarpine (P 6503) Oxotremorine M (O-100)	Bethanechol (C 5259) Metoclopramide (M 0763) Muscarine (M 6532) Pilocarpine (P 6503) Oxotremorine M (O-100)	Bethanechol (C 5259) Metoclopramide (M 0763) Muscarine (M 6532) Pilocarpine (P 6503) Oxotremorine M (O-100)
<b>RECEPTOR SELECTIVE ANTAGONISTS</b>	Scopolamine (S 1875) QNB, (±)- (C-002) QNB, R(-)- (C-003) Atropine (A 0257)	Scopolamine (S 1875) QNB, (±)- (C-002) QNB, R(-)- (C-003) Atropine (A 0257)	Scopolamine (S 1875) QNB, (±)- (C-002) QNB, R(-)- (C-003) Atropine (A 0257)	Scopolamine (S 1875) QNB, (±)- (C-002) QNB, R(-)- (C-003) Atropine (A 0257)	Scopolamine (S 1875) QNB, (±)- (C-002) QNB, R(-)- (C-003) Atropine (A 0257)
<b>SIGNAL TRANSDUCTION MECHANISMS</b>	G <sub>q/11</sub> (increase IP <sub>3</sub> /DAG) NO	G <sub>i</sub> (cAMP modulation) ↑K <sup>+</sup> (G)	G <sub>q/11</sub> (increase IP <sub>3</sub> /DAG) NO	G <sub>i</sub> (cAMP modulation) ↑K <sup>+</sup> (G)	G <sub>q/11</sub> (increase IP <sub>3</sub> /DAG) NO
<b>RADIOLIGANDS OF CHOICE</b>	[ <sup>3</sup> H]-Pirenzepine [ <sup>3</sup> H]-Telenzepine [ <sup>3</sup> H]-QNB	[ <sup>3</sup> H]-AF-DX 384 [ <sup>3</sup> H]-QNB	[ <sup>3</sup> H]-4-DAMP [ <sup>3</sup> H]-QNB	[ <sup>3</sup> H]-AF-DX 384 [ <sup>3</sup> H]-QNB	[ <sup>3</sup> H]-QNB [ <sup>3</sup> H]-NMS

Sigma-RBI Product Numbers are shown in red; for detailed product information, visit the Sigma-RBI eHandbook at [www.sigma-aldrich.com/sigma-rbiehandbook](http://www.sigma-aldrich.com/sigma-rbiehandbook).

### Abbreviations

**AF-DX 116:** 11-([2-((Diethylamino)methyl)-1-piperidinyl]acetyl)-5,11-dihydro-6-pyrindo[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-one  
**AF-DX 384:** 5,11-Dihydro-11-[2-[2-((N,N-dipropylaminomethyl)piperidin-1-yl)ethylamino]-carbonyl]6H-pyrindo[2,3-b][1,4]benzodiazepin-6-one  
**CDD-0097:** 5-Propargyloxy-carbonyl-1,4,5,6-tetrahydropyrimidine  
**4-DAMP:** 4-Diphenylacetoxy-N-methylpiperidine methiodide  
**L-689,660:** 1-Azabicyclo[2,2,2]octane,3-(6-chloropyrazinyl)maleate  
**McN-A-343:** 4-(N-[3-Chlorophenyl]carbamoyloxy)-2-butynyltrimethylammonium chloride  
**NMS:** N-Methylscopolamine  
**QNB:** Quinuclidinyl- $\alpha$ -hydroxydiphenylacetate; Quinuclidinylbenzylate

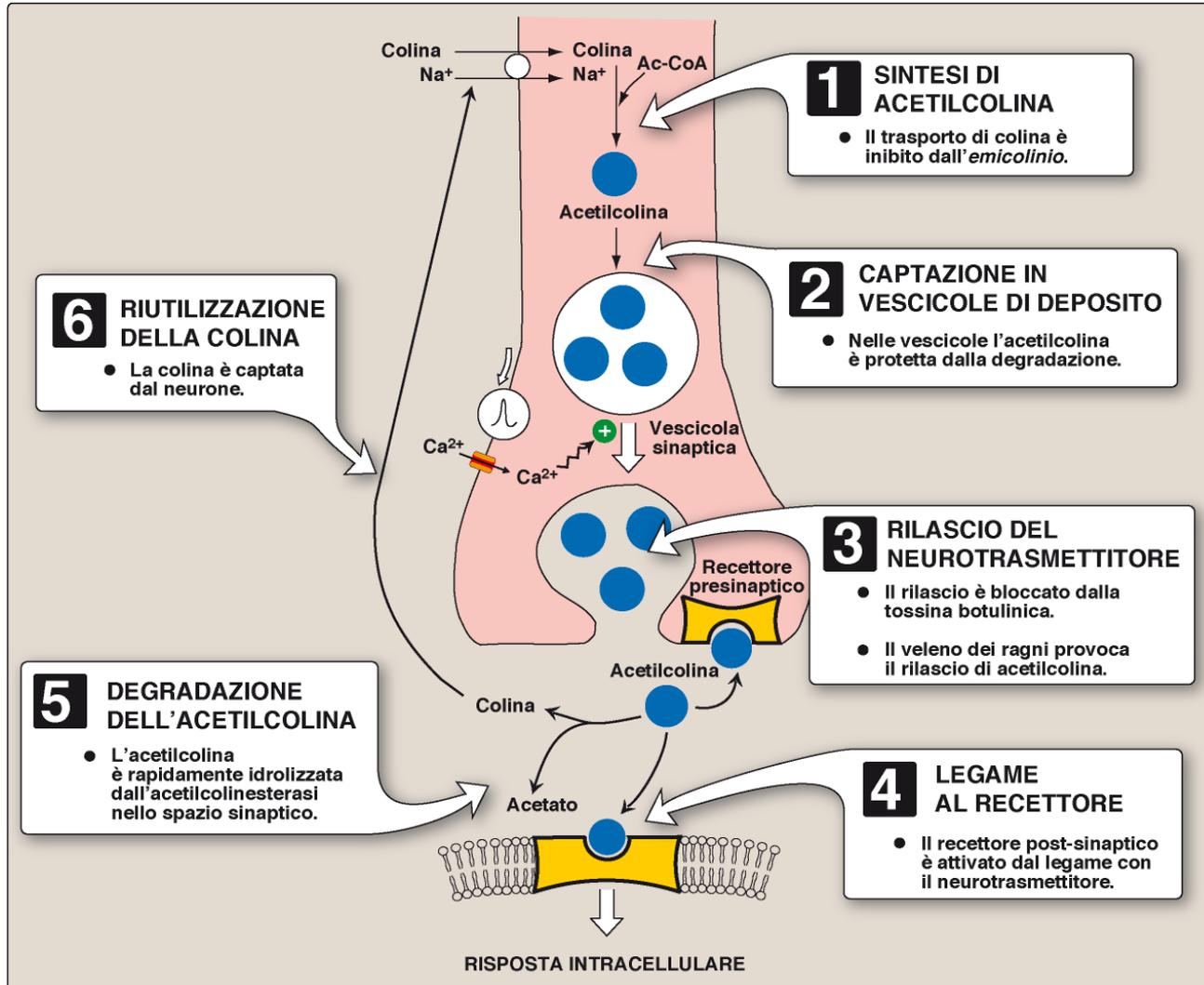
### FOOTNOTES

<sup>a</sup> Absolute selectivity for any muscarinic agent has so far not been achieved. The compounds listed are relatively, but not absolutely selective. Variations in their potencies/affinities may occur as a result of numerous factors, including tissue/species differences, variations in receptor densities and differences in the receptor/effector coupling efficiency. The reader is directed to the literature for detailed information concerning the pharmacological specificity of these compounds.

# Farmacologia della sinapsi ACh

- Localizzazione dei neuroni colinergici
- Biosintesi e rilascio dell'ACh
- Recettori
- **Sistemi di interruzione del segnale**
- Agonisti
- Antagonisti

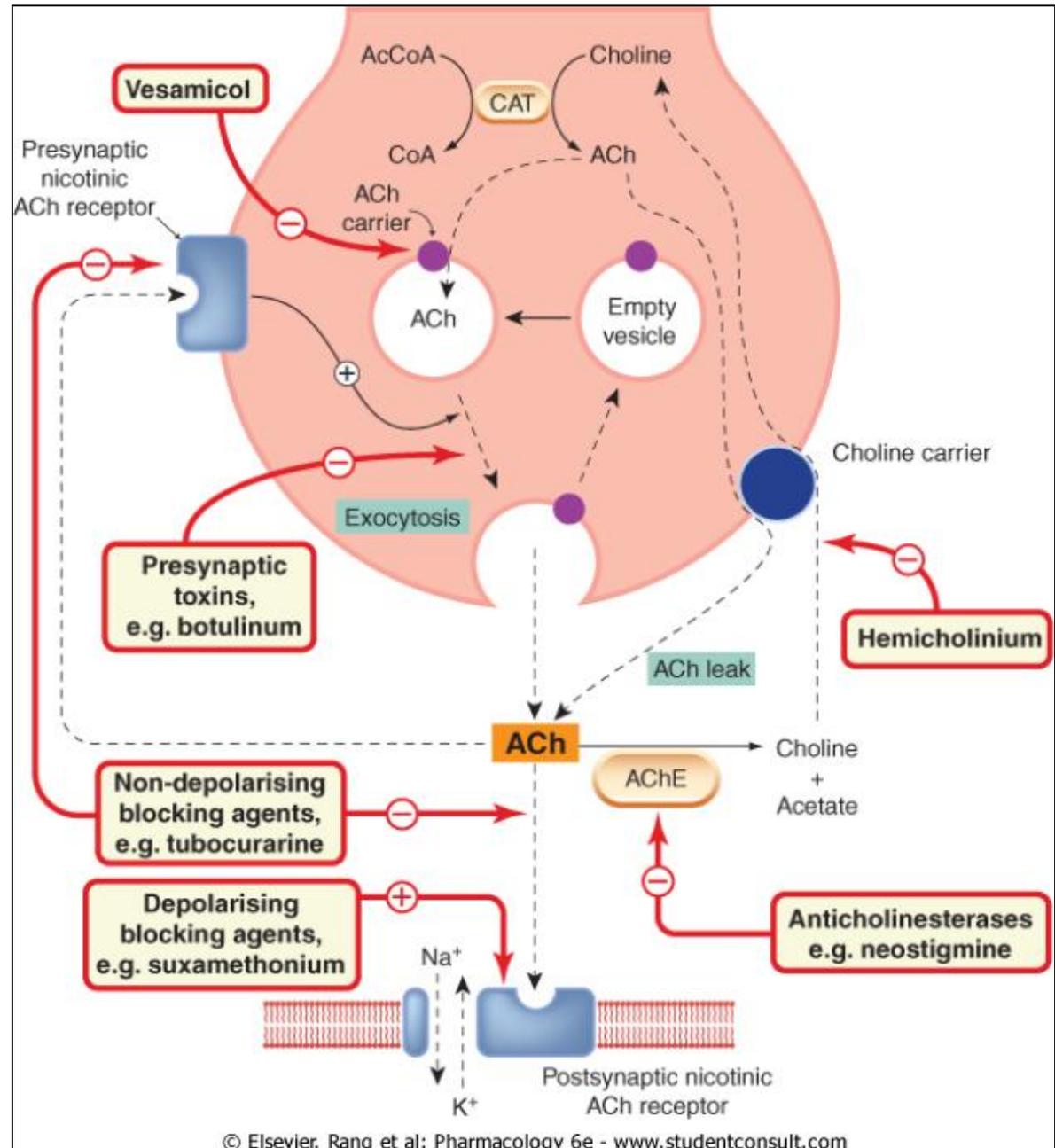
# EFFETTI RECETTORIALI E DEGRADAZIONE



# CONSEGUENZE DELLA PROTRATTA ATTIVAZIONE DEI RECETTORI COLINERGICI

1. A breve termine (sec)  
disaccoppiamento (M) o refrattarizzazione (N)
2. A lungo termine  
“down regulation”

# SITI ED EFFETTI DI FARMACI SU UNA SINAPSI COLINERGICA (NICOTINICA)



# Farmacologia della sinapsi ACh

- Localizzazione dei neuroni colinergici
- Biosintesi e rilascio dell'ACh
- Recettori
- Sistemi di interruzione del segnale
- **Agonisti**
- Antagonisti

# AGONISTI COLINERGICI

```
graph TD; A[AGONISTI COLINERGICI] --> B[Ad azione diretta  
(agonisti recettoriali)]; A --> C[Ad azione indiretta (2)  
(inibitori della colinesterasi)]; B --> D[Muscarinici (1)  
Esteri della colina  
Alcaloidi]; B --> E[Nicotinici  
Gangliari  
Neuromuscolari]; C --> F[Reversibili (2A)  
Edrofonio  
Carbammati]; C --> G[Irreversibili (2B)  
Organofosforici];
```

**Ad azione diretta**  
(agonisti recettoriali)

**Ad azione indiretta (2)**  
(inibitori della colinesterasi)

**Muscarinici (1)**  
Esteri della colina  
Alcaloidi

**Nicotinici**  
Gangliari  
Neuromuscolari

**Reversibili (2A)**  
Edrofonio  
Carbammati

**Irreversibili (2B)**  
Organofosforici



# (1)

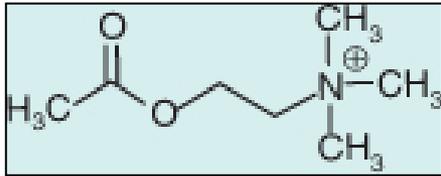
## AGONISTI DIRETTI MUSCARINICI

- I più importanti sono **ACh**, **carbacolo**, **metacolina**, **muscarina** e **pilocarpina**.
- Differiscono per la selettività nei confronti dei recettori muscarinici e nicotinici, e per la sensibilità alla colinesterasi.

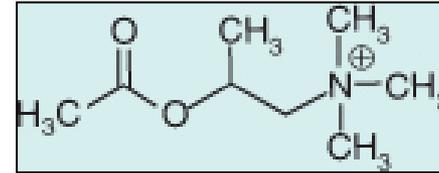
Parametri di comparazione  
all'interno del gruppo

- Gli effetti principali:
  - bradicardia e vasodilatazione → caduta della pressione arteriosa;
  - contrazione della muscolatura liscia viscerale (intestino, vescica, bronchi, ecc.);
  - attivazione delle secrezioni esocrine;
  - costrizione pupillare e contrazione del muscolo ciliare, con riduzione della pressione intraoculare.
- Il loro principale uso è nel trattamento del glaucoma (pilocarpina).

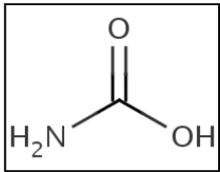
# ESTERI DELLA COLINA



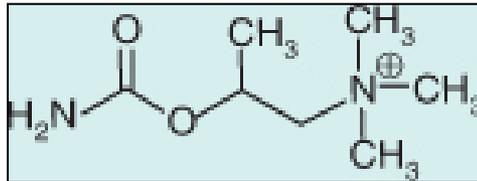
Acetilcolina



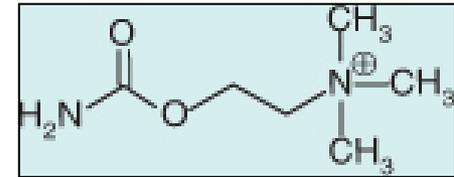
Metacolina (acetil- $\beta$ -metilcolina)



Acido carbammico



Betanecolo (carbamoil-  $\beta$  -metilcolina)



Carbacolo (carbamoilcolina)

Contengono gruppo ammonio quaternario:

- Permanentemente ionizzati
- Relativamente insolubili nei lipidi
- Scarsamente assorbiti, raggiungono in proporzione trascurabile il SNC
- Tutti idrolizzati per via orale

## Selettività recettoriale e suscettibilità all'azione delle colinesterasi

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

## Proprietà farmacologiche

ESTERI DELLA COLINA	SUSCETTIBILITÀ ALLE COLINESTERASI	AZIONE FARMACOLOGICA				
		cardiovascolare	gastrointestinale	azione muscarinica	apparato urinario	occhio
Acetilcolina cloruro	++++	++	++	++	+	+++
Metacolina cloruro	+	++++	++	++	+	+++
Carbacolo cloruro	Nessuna	+	+++	+++	++	+
Betanecolo cloruro	Nessuna	<u>+</u>	+++	+++	++	+++

# Effetti

## ORGANI EFFETTORI

## RISPOSTE COLINERGICHE

### Occhio

Muscolo sfintere dell'iride  
Muscolo ciliare

Contrazione (miosi forte)  
Contrazione (forte) per la visione da vicino

### Cuore

Nodo seno/atriale  
Atri  
Nodo atrio/ventricolare  
Ventricoli

↓ della frequenza (effetto cronotropo negativo)  
↓ della forza di contrazione (effetto inotropo negativo).  
↓ della velocità di conduzione (effetto dromotropo negativo)  
↓ lieve della forza di contrazione

### Vasi sanguigni

Arterie  
Vene

Dilatazione  
Dilatazione

### Polmoni

Muscoli lisci bronchiali  
Ghiandole bronchiali

Contrazione  
Stimolazione

### Stomaco e intestino

Motilità e tono  
Sfinteri  
Secrezioni

↑ (forte)  
Rilassamento (di solito)  
Stimolazione

### Vescica

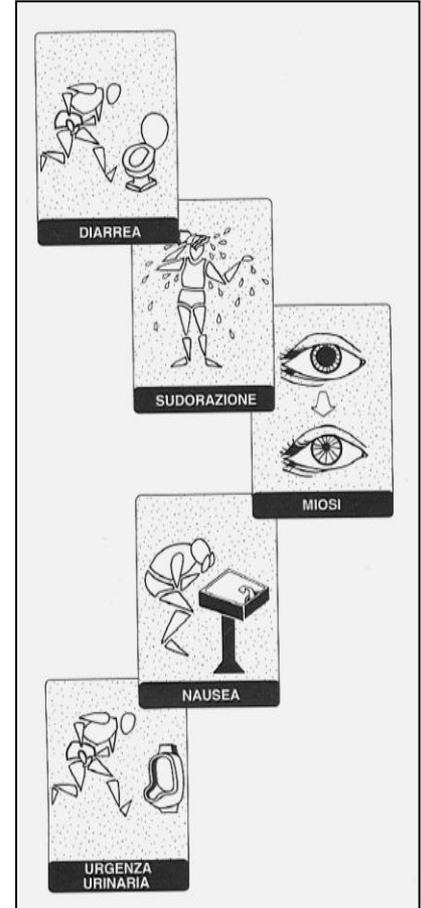
Muscolo detrusore  
Trigono e sfintere

Contrazione  
Rilassamento

### Ghiandole:

sudoripare, salivari,  
lacrimali, nasofaringee

Secrezione



# ESTERI DELLA COLINA

## ACETILCOLINA

Scarsa importanza terapeutica per (a) molteplicità d'azioni; (b) rapida inattivazione da parte dell'AChE.

Azioni: diminuzione frequenza e gittata cardiaca; diminuzione pressione arteriosa; stimolazione motilità intestinale e delle ghiandole salivari; aumento motilità della muscolatura liscia dell'apparato genitourinario.

## BETANECOLO (attività puramente muscarinica)

Azioni prevalenti su: muscolatura liscia della vescica e del tratto gastrointestinale.

Durata d'azione: ~1 ora.

Applicazioni terapeutiche: uso in campo urologico (stimola la vescica atonica).

Effetti indesiderati: stimolazione colinergica generalizzata (sudorazione, salivazione, vampate, diminuzione della pressione sanguigna, nausea, dolori addominali, diarrea e broncospasmo).

## CARBACOLO (azioni sia muscariniche che nicotiniche)

Azioni su: sistema cardiovascolare e sistema gastrointestinale

Elevata potenza

Durata d'azione: relativamente lunga

Applicazioni: usato raramente (miosi)

# USI TERAPEUTICI DEGLI ESTERI DELLA COLINA

## **Molto limitati.**

### Cardiologia:

Acetilcolina, metacolina e.v. nella tachicardia parossistica atriale.

### Gastroenterologia:

Betanecolo, carbacolo → utili in certi casi di distensione addominale e atonia gastrica (ileo paralitico). La via orale è preferibile e la dose usuale è di 10-20 mg, 3-4 volte al giorno.

### Urologia:

Betanecolo, carbacolo → utili nel trattamento della ritenzione urinaria e dello svuotamento insufficiente della vescica. Iniettato sottocute alla dose di 2,5 mg. Nei casi cronici somministrare 10-50 mg per via orale, 3 volte al giorno.

### Oftalmologia:

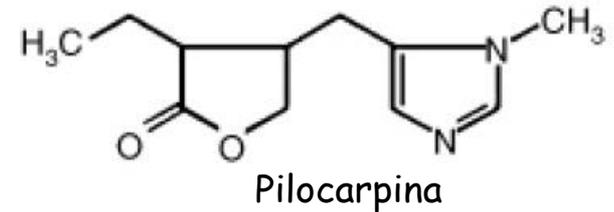
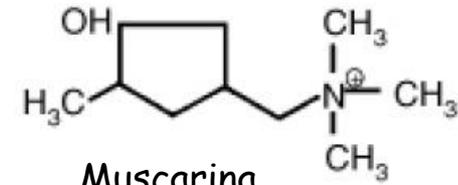
Acetilcolina all'1% o carbacolo allo 0,01% vengono usati nella estrazione di cataratta e in altri interventi chirurgici quando si desidera produrre una rapida miosi. L'azione dell'acetilcolina è breve.

## CONTROINDICAZIONI DEGLI ESTERI DELLA COLINA

Asma, insufficienza coronarica, ulcera peptica

In caso di reazioni tossiche somministrare **atropina solfato** (0,5-1 mg) per via intramuscolare o endovenosa.

# ALCALOIDI



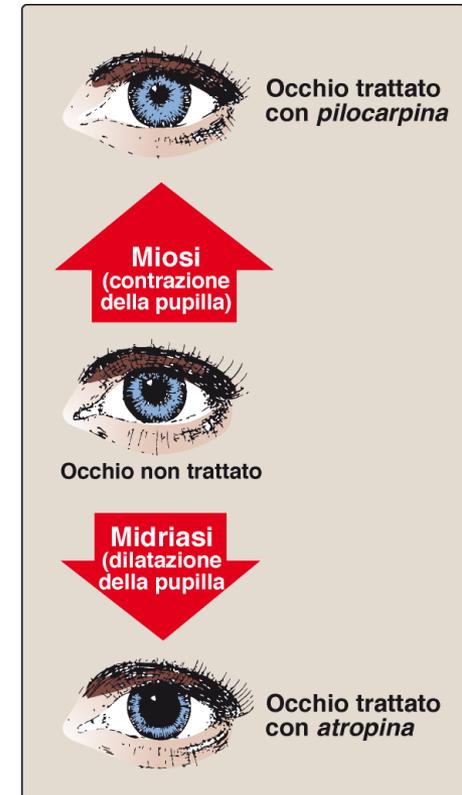
**Bene assorbiti.**

**Escreti** prevalentemente per via renale.

## Muscarina

## Pilocarpina

- Attività prevalentemente muscarinica.
- Alcaloide; non influenzato dalla colinesterasi.
- Effetti di interesse terapeutico: miosi.
- Stimola la secrezione di sudore.



## USI TERAPEUTICI DEGLI ALCALOIDI

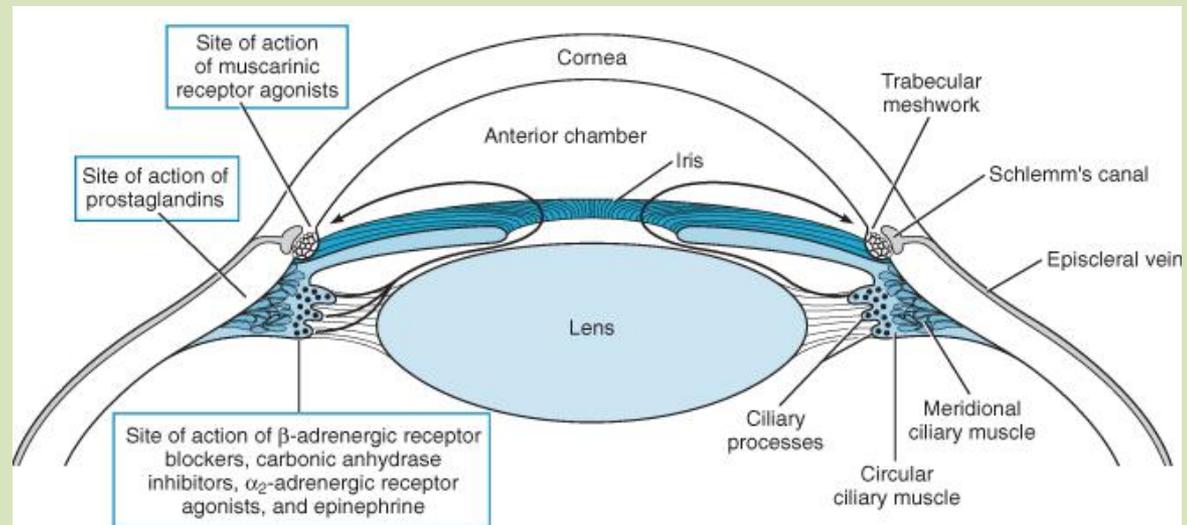
**Pilocarpina** (soluzione acquosa allo 0.5-4%):

trattamento iniziale del glaucoma ad angolo aperto.

# GLAUCOMA

- Aumento della pressione intraoculare → lesione della papilla ottica → ipovisione, poi cecità irreversibile.
- Tipi di glaucoma: primario, secondario e congenito.
- Glaucoma primario diviso in due forme in base alla configurazione dell'angolo della camera anteriore dove viene riassorbito l'umore acqueo:
  - ad angolo chiuso (glaucoma acuto congestizio)
  - ad angolo aperto (glaucoma cronico semplice)
- Glaucoma ad angolo aperto (il più frequente) → insorgenza graduale ed insidiosa.
  - Ridotto riassorbimento di umore acqueo attraverso le trabecole.
  - La contrazione dello sfintere dell'iride e del muscolo ciliare migliora il riassorbimento.
  - Trattamento con diversi farmaci a seconda delle necessità dei singoli pazienti:

- ✓ parasimpaticomimetici (**pilocarpina**)
- ✓ anti-AChE a breve (fisostigmina) o a lunga durata d'azione (es. demecario): rischio di cataratta
- ✓ antagonisti  $\beta$ -adrenergici (es. **timololo**): non influenzano l'apertura pupillare, ma riducono la produzione di umore acqueo.



## TOSSICITÀ

L'intossicazione da pilocarpina, muscarina, arecolina è caratterizzata da un'esaltazione dei loro vari **effetti parasimpaticomimetici**.

Il **trattamento** consiste nella somministrazione parenterale di atropina, associata a provvedimenti atti a sostenere la respirazione e la circolazione.

## Riassumendo: USI TERAPEUTICI DEGLI AGONISTI DIRETTI

COMPOSTO	DOSE	USO
Acetilcolina	10-100 mg e.v.	Tachicardia Parossistica Atriale
Metacolina	5-40 mg e.v.	Tachicardia Parossistica Atriale
Carbacolo	0.2-0.5 mg s.c. 1-4 mg os	Paresi vescicale Ileo paralitico
Betanecolo	1-2 mg s.c. 5-20 mg os	Paresi vescicale Ileo paralitico
Pilocarpina	Uso topico 1%	Glaucoma

## (2)

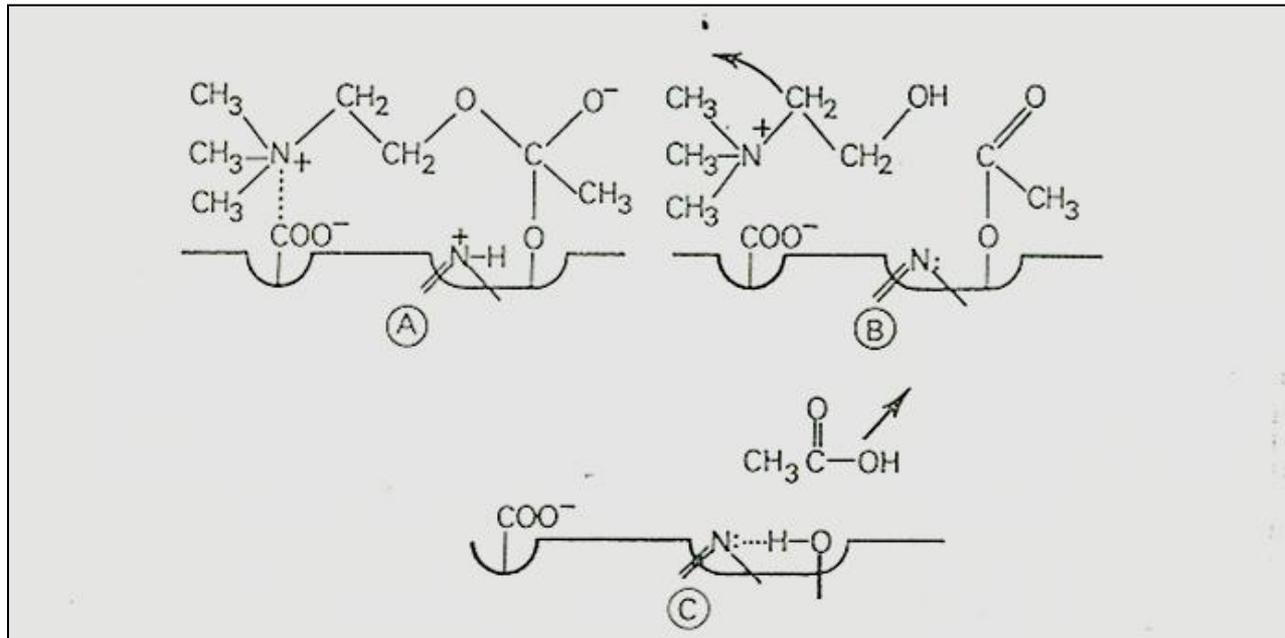
# AGONISTI INDIRETTI (ANTICOLINESTERASICI)

- Due principali **colinesterasi** (ChE):
  - acetilcolinesterasi (AChE): legata alla membrana, relativamente specifica per l'ACh, responsabile dell'idrolisi rapida di ACh nelle sinapsi colinergiche;
  - pseudocolinesterasi: relativamente non selettive, si trovano nel plasma e in molti tessuti.
- I **farmaci anticolinesterasici** inibiscono l'AChE → accumulo di ACh nello spazio sinaptico → risposta a livello di tutti i recettori colinergici dell'organismo, sia muscarinici che nicotinici.
  - a breve durata d'azione (edrofonio);
  - a media durata d'azione (neostigmina, fisostigmina);
  - irreversibili (organofosforici, isofluoropato, ecotiofato).
- Differiscono tra di loro per il tipo di interazione con il sito attivo della AChE.
- Gli effetti sono principalmente dovuti all'aumento della trasmissione colinergica nelle sinapsi colinergiche autonome e nella giunzione neuromuscolare.
  - Gli **effetti autonomi** comprendono bradicardia, ipotensione, eccessive secrezioni, broncocostrizione, ipermotilità gastrointestinale, diminuzione della pressione intraoculare.
  - L'azione **neuromuscolare** causa fascicolazioni e aumento della forza di contrazione e può determinare blocco da depolarizzazione.
  - Gli anticolinesterasici che attraversano la barriera ematoencefalica (fisostigmina, organofosforici) hanno anche marcati **effetti sul SNC**.

## EFFETTI DEGLI INIBITORI DELLE COLINESTERASI

- Occhio: miosi e contrazione del muscolo ciliare.
- Polmone: broncocostrizione.
- Intestino: aumento della motilità intestinale, diarrea.
- Vie urinarie: facilitazione della minzione.
- Cuore: bradicardia (tachicardia riflessa).
- Secrezioni esocrine: aumentate (lacrimazione, rinorrea, scialorrea).
- Muscolo: fascicolazioni.
- SNC: stimolazione.

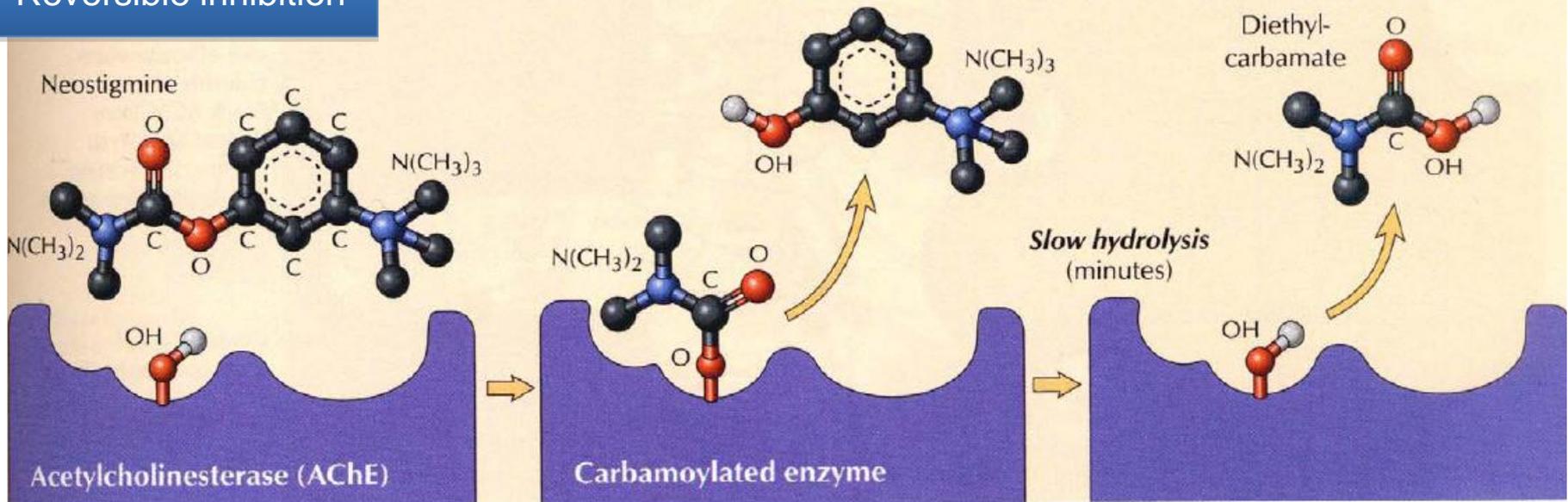
## SITO ATTIVO DELLA COLINESTERASI



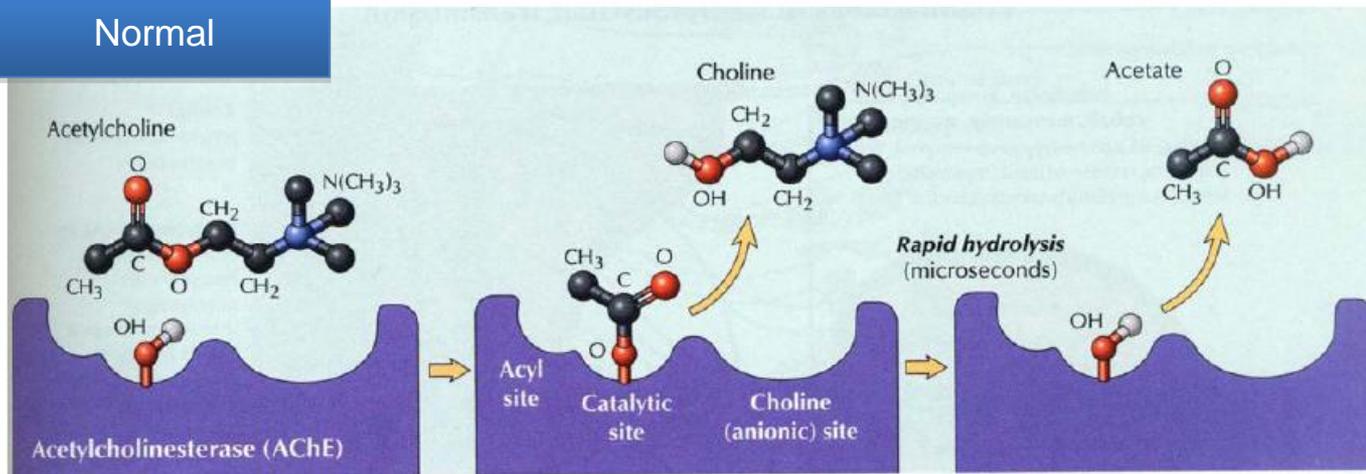
- A. Complesso enzima-acetilcolina
- B. Enzima acetilato
- C. Enzima rigenerato

# (2A) INIBITORI REVERSIBILI DELLE COLINESTERASI

## Reversible inhibition



## Normal



**FISOSTIGMINA:** alcaloide, in grado di entrare nel SNC.

Effetti: aumento della motilità intestinale e vescicale; miosi e spasmo dell'accomodazione, riduzione della pressione intraoculare (uso nel **glaucoma**); antagonismo del blocco muscarinico (uso nel sovradosaggio di atropina, fenotiazine e antidepressivi triciclici).

Effetti indesiderati: stimolazione colinergica generalizzata; paralisi del muscolo scheletrico; convulsioni (a dosi elevate).

**NEOSTIGMINA:** polare, non penetra nel SNC. Più potente della fisostigmina sul muscolo scheletrico. Relativamente lunga durata d'azione: 2-4 ore.

Effetti: aumento della motilità intestinale e vescicale; amplificazione del segnale colinergico sulla placca neuromuscolare (trattamento sintomatico della **miastenia gravis**); antagonismo del blocco neuromuscolare (antidoto della tubocurarina) e di altri bloccanti neuromuscolari.

Effetti indesiderati: stimolazione colinergica generalizzata.

## **EDROFONIO**

Azioni simili a quelle della neostigmina, ma assorbito più rapidamente e con durata d'azione più breve (10-20 minuti).

## INDICAZIONI

- **Miastenia gravis** (neostigmina e piridostigmina per os).

# MIASTENIA GRAVIS

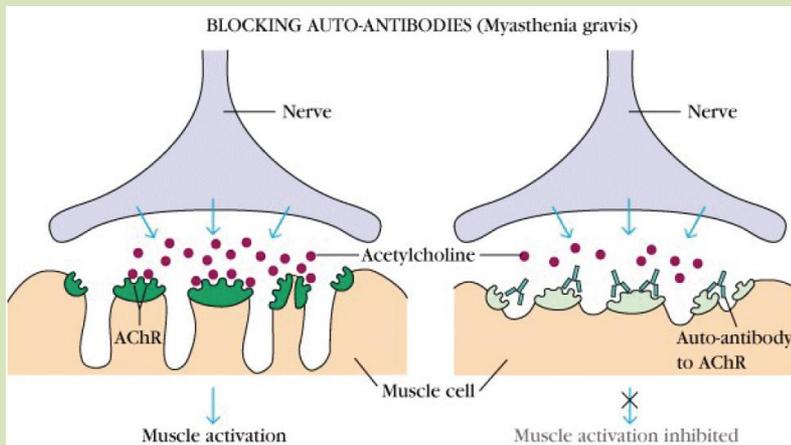
Sindrome autoimmune determinata da anticorpi specifici per il recettore dell'ACh (→ riduzione del numero dei recettori funzionanti) o le proteine MuSK (*muscle-specific tyrosine kinases*) della giunzione neuromuscolare.



Riduzione del potenziale di placca e paresi muscolare

Alleviata da inibitori dell'AChE.

Trattamento con immunosoppressori (azatioprina e ciclofosfamide).



Le alterazioni morfologiche della giunzione muscolare miastenica riducono la probabilità della trasmissione sinaptica. La giunzione miastenica ha una terminazione nervosa normale, ma presenta un numero ridotto di recettori Ach, pieghe giunzionali sparse e poco profonde e una fessura sinaptica allargata.

## INDICAZIONI

- **Miastenia gravis** (neostigmina e piridostigmina per os).
  - La piridostigmina ha durata lievemente superiore (3-6h) rispetto alla neostigmina (2-4h).
  - Gli effetti collaterali di tipo muscarinico tendono a scomparire con l'uso prolungato.
  - L'uso eccessivo può causare una crisi colinergica (salivazione, lacrimazione, crampi addominali, offuscamento della vista, ecc.) e debolezza muscolare, probabilmente conseguente a blocco da depolarizzazione (l'edrofonio può essere usato come test per valutare se questa debolezza muscolare è secondaria al trattamento o alla miastenia stessa: se il sintomo regredisce transitoriamente, è legato alla miastenia e richiede un incremento del dosaggio dell'anticolinesterasico; se peggiora, la dose dovrebbe essere ridotta).
- **Glaucoma** (fisostigmina).
- **Ileo paralitico**.
- **Blocco neuromuscolare da d-tubocurarina** (neostigmina).
- **Intossicazioni da atropino-simili**.
- **Demenza senile** (quelli che attraversano bene la barriera emato-encefalica: donepezil, rivastigmina, galantamina).

## **CONTROINDICAZIONI ALL'USO DEI COLINOMIMETICI (sia DIRETTI che INDIRETTI)**

- Ostruzione intestinale o ritenzione urinaria (ipertrofia prostatica)
- Asma bronchiale (stimolano la muscolatura liscia bronchiale)
- Ulcera peptica (aumentano la secrezione di HCl e pepsina)

(2B)

## INIBITORI IRREVERSIBILI DELLE COLINESTERASI

### Composti organofosforici:

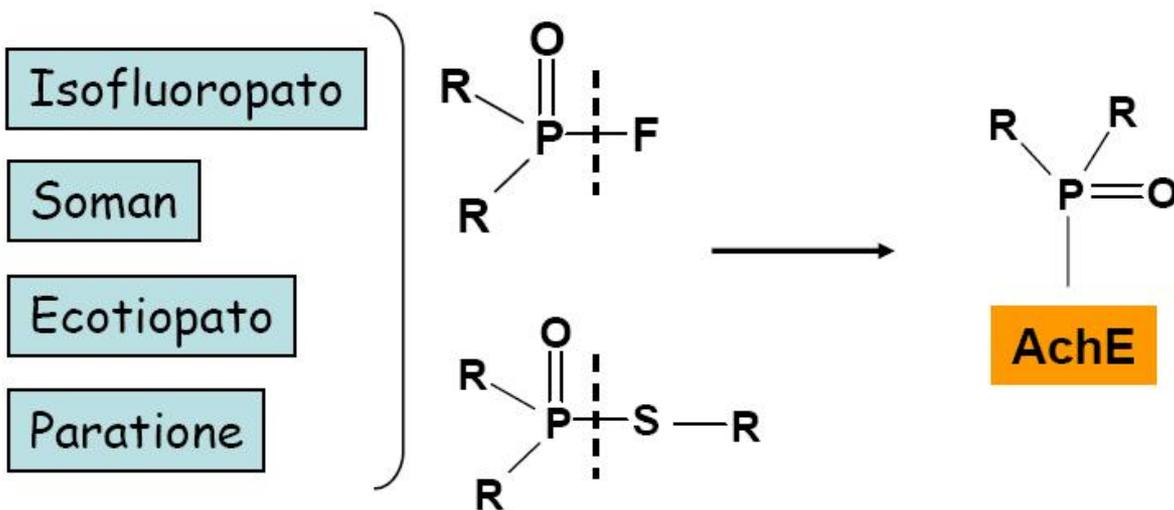
Bene assorbiti da pelle, polmoni, tratto gastrointestinale e congiuntiva → molto pericolosi.

Si legano in modo covalente all'AChE.

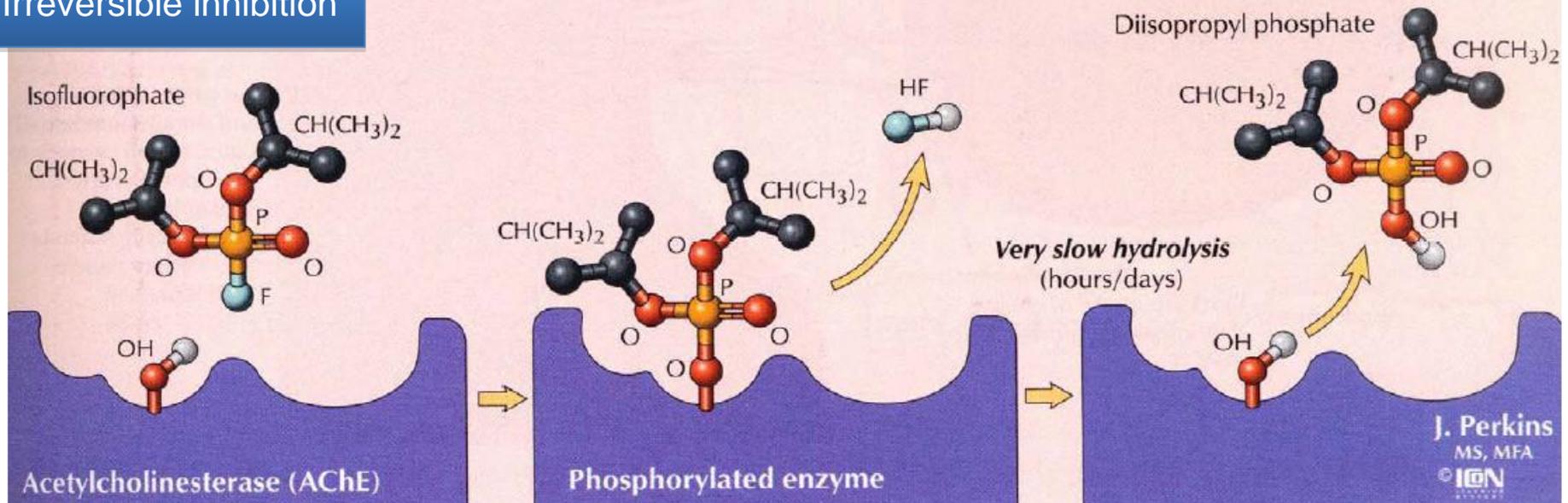
GAS NERVINI !!!



# INIBITORI IRREVERSIBILI DELLE COLINESTERASI



## Irreversible inhibition



# TOSSICITÀ

## Intossicazione acuta

### - Dopo inalazione

→ aumento delle secrezioni: lacrimazione, rinorrea, scialorrea;

→ effetti oculari: miosi, spasmo ciliare, dolore oculare, riduzione della vista;

→ effetti polmonari: secrezioni, broncospasmo, dispnea.

### - Dopo ingestione

→ anoressia, nausea, vomito, crampi addominali, diarrea.

### - A livello del SNC

→ confusione, atassia, difficoltà ad articolare il linguaggio, perdita dei riflessi, convulsioni, paralisi respiratoria centrale.

Trattamento:

-**atropina** (dosi molto elevate): iniezione endovenosa 2-4 mg ripetuta ogni 5-10 minuti;

-**pralidossima**, un riattivatore delle colinesterasi: 1-2 gr via endovenosa.

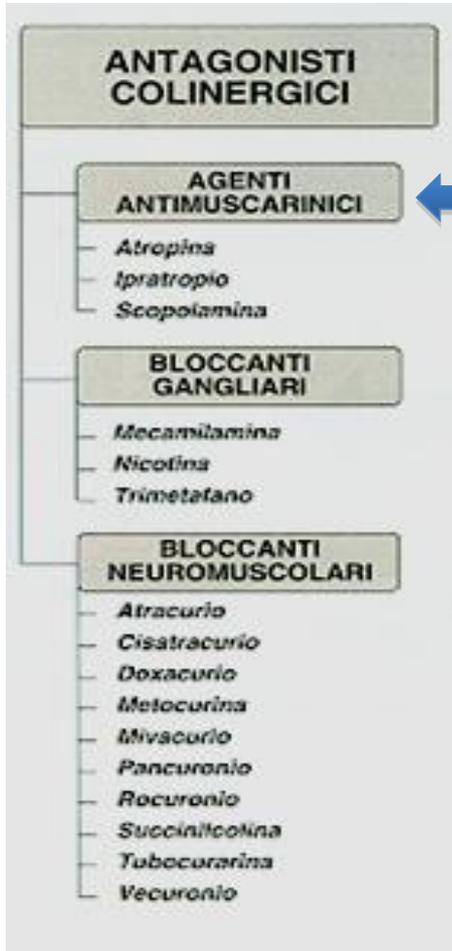
## USI TERAPEUTICI DEGLI INIBITORI DELLE COLINESTERASI

	USI	DURATA D' AZIONE APPROSSIMATIVA
Alcoli Edrofonio	Miastenia gravis, ileo paralitico, aritmie	5-15 minuti
Carbammati e composti analoghi Neostigmina	Miastenia gravis, ileo paralitico	2-4 ore
Piridostigmina	Miastenia gravis	3-6 ore
Fisostigmina	Glaucoma	$\frac{1}{2}$ ora, 2 ore
Ambenonio	Miastenia gravis	4-8 ore
Demecario	Glaucoma	4-6 ore
<i>Organofosfati</i> <i>Ecotiopato</i>	<i>Glaucoma</i>	<i>100 ore</i>

# Farmacologia della sinapsi ACh

- Localizzazione dei neuroni colinergici
- Biosintesi e rilascio dell'ACh
- Recettori
- Sistemi di interruzione del segnale
- Agonisti
- **Antagonisti**

# ANTAGONISTI COLINERGICI



## Antagonisti muscarinici

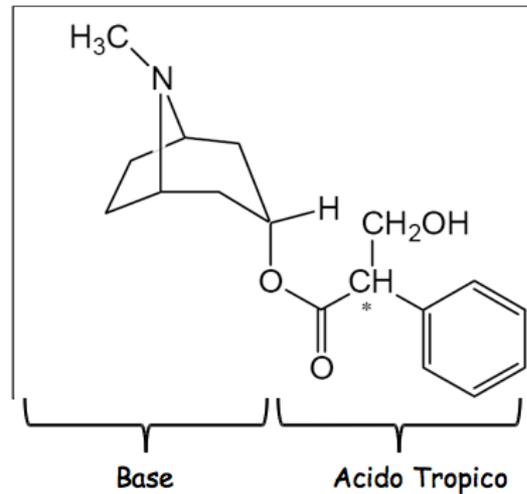
- I più importanti sono atropina, ioscina e pirenzepina.
- Inibiscono le azioni esercitate dall'ACh sugli effettori autonomi innervati dai nervi colinergici postgangliari (ghiandole esocrine, muscolo cardiaco, muscolo liscio).
- Bloccano scarsamente gli effetti dell'ACh a livello dei siti nicotinici (gangli autonomi e nella giunzione neuromuscolare).
- Principali effetti:
  - inibizione delle secrezioni;
  - tachicardia;
  - midriasi e paralisi dell'accomodazione;
  - rilasciamento della muscolatura liscia (intestino, bronchi, tratto biliare, vescica);
  - inibizione della secrezione acida gastrica (pirenzepina);
  - effetti centrali (principalmente eccitatori con atropina; depressivi associati ad amnesia con ioscina), comprendenti anche l'effetto antiparkinsoniano.

# FARMACI ANTIMUSCARINICI NATURALI

## ALCALOIDI DELLA BELLADONNA



ATROPA  
BELLADONNA

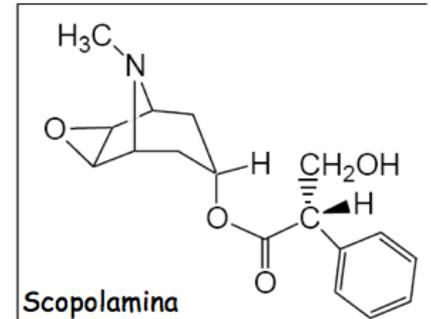


\* Atomo di carbonio asimmetrico

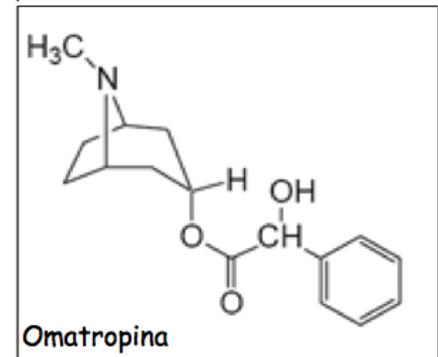
ESTERI ORGANICI = acido aromatico (acido tropico)  
+ base organica complessa (tropina o scopina).

Scopolamina = 1-ioscina, molto più attiva della d-ioscina

Atropina = miscela di d- e 1-iosciamina. L'attività antimuscarinica è dovuta solo alla forma 1.



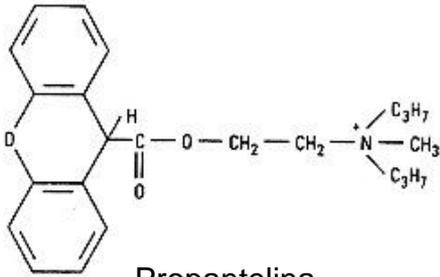
Scopolamina



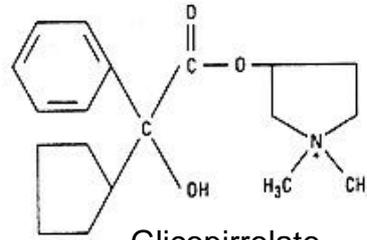
Omatropina

# FARMACI ANTIMUSCARINICI SINTETICI E SEMISINTETICI

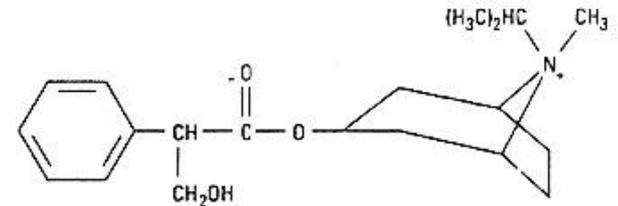
## Amine quaternarie



Propantelina  
(ulcera peptica, ipermotilità GI)

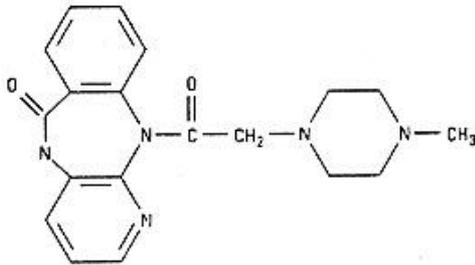


Glicopirrolato  
(ulcera peptica, ipermotilità GI)

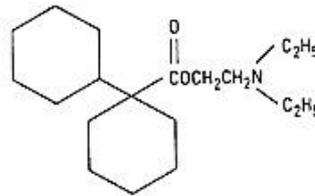


Ipratropio  
(asma)

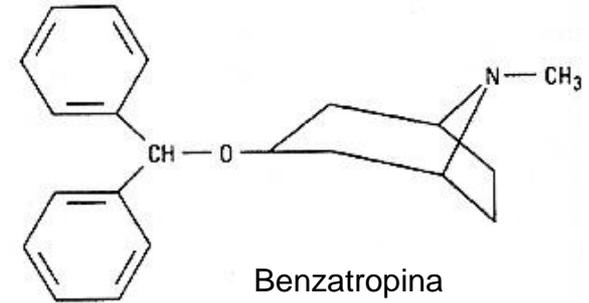
## Amine terziarie



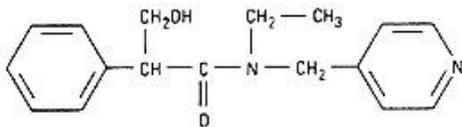
Pirenzepina  
(ulcera peptica)



Diciclomina  
(ulcera peptica, ipermotilità GI)



Benzatropina  
(Parkinson)



Tropicamide  
(midriatico, cicloplegico)

# FARMACOCINETICA

**Alcaloidi naturali e farmaci antimuscarinici terziari:** bene assorbiti dall'intestino e attraverso la membrana congiuntivale; ampiamente distribuiti nell'organismo; l'80% della dose di atropina è escreta nelle urine, emivita 6-8 ore.

**Farmaci antimuscarinici quaternari:** solo il 10-30% della dose è assorbito dopo somministrazione orale; penetrano scarsissimamente nel cervello (ridotta liposolubilità della molecola ionizzata).

## MECCANISMO D'AZIONE DELL'ATROPINA

- 1) **Antagonismo recettori M postsinaptici → mancata risposta dell'effettore**
- 2a) Antagonismo recettori M presinaptici → aumentata liberazione di ACh
- 2b) Soppressione del controllo crociato sul sistema ortosimpatico → aumentata liberazione di catecolamine
- 3) Soppressione dell'autocontrollo sui corpi cellulari nel SNC → aumentata frequenza di scarica e possibili effetti nicotinici (delirio)

# EFFETTI

## SISTEMA NERVOSO CENTRALE

### Atropina:

- a dosi terapeutiche (0.5-1mg): lieve eccitazione
- a dosi tossiche: irrequietezza, irritabilità, disorientamento, allucinazioni, delirio
- a dosi ancora maggiori: collasso circolatorio e blocco respiratorio

### Scopolamina:

- effetti centrali a basse dosi (attraversa bene la barriera ematoencefalica)
- a dosi terapeutiche: depressione del SNC con sonnolenza, amnesia, stanchezza

## USI CLINICI

Trattamento del **parkinsonismo** in alternativa o insieme a levodopa (**benzatropina**).

Il tremore e la rigidità nel Parkinson sembrano dovuti ad eccesso di attività colinergica e difetto di attività dopaminergica nello striato. L'associazione di un antimuscarinico con un dopaminergico può essere più efficace dei due farmaci somministrati singolarmente.

Prevenzione delle **chinetosi** (**scopolamina** transdermica).

La durata di azione della preparazione è 72 ore, durante le quali vengono liberati 0.5 mg del farmaco. Causa sedazione e secchezza delle fauci.

# OCCHIO

I farmaci antimuscarinici bloccano le risposte del muscolo sfintere dell'iride e del muscolo ciliare del cristallino → dilatazione della pupilla (midriasi) e paralisi dell'accomodazione (cicloplegia). L'occhio non può mettere a fuoco per la visione da vicino.

## USI CLINICI

La **midriasi** è necessaria per un esame completo della retina e della papilla ottica e per la terapia della iridociclite e della cheratite. La **cicloplegia** per una precisa misura dei vizi di rifrazione.

FARMACO	PREPARAZIONE	DURATA DELLA MIDRIASI (GIORNI)	DURATA DELLA CICLOPLEGIA (GIORNI)
Atropina	Collirio gocce e pomata 0.5%, 1%, 2% e 3%	7-10	7-12
Scopolamina	Collirio gocce e pomata, 0.2%, 0.25% e 0.3%	3-7	5-7
Omatropina	Gocce 1%, 2% e 5%	1-3	1-3
Ciclopentolato	Gocce 0.5%, 1% e 2%	1	1/4-1
<b>Tropicamide</b>	Gocce 0.5% e 1%	1/4	1/4

## SISTEMA CARDIOVASCOLARE

Blocco degli effetti vagali sui recettori  $M_2$  del pacemaker del nodo SA → **tachicardia**. A dosi basse (0.4-0.6 mg) → stimolazione vagale e iniziale bradicardia.

L'atropina a dosi cliniche antagonizza la vasodilatazione periferica e la diminuzione della pressione arteriosa da ipertono parasimpatico.

### USI CLINICI (LIMITATI)

**Atropina**: **bradicardia** del nodo del seno; antagonista specifico del **collasso cardiovascolare** causato dalla somministrazione inappropriata di un estere della colina o di un inibitore della colinesterasi.

Trattamento iniziale di pazienti affetti da **infarto cardiaco** associato a bradicardia (somministrazione endovenosa 0.6-1 mg).

## RESPIRATORIO

Broncodilatazione e inibizione delle secrezioni di naso, bocca, faringe e bronchi  
→ secchezza delle mucose del tratto respiratorio.

### USI CLINICI

Riduzione del laringospasmo durante l'anestesia generale.  
Asma (**ipratropio** per inalazione).

## GASTROINTESTINALE

Riduzione della motilità e delle secrezioni.

### USI CLINICI

**Antispastici e antiulcera.**

Effetti collaterali: secchezza delle fauci, perdita dell'accomodazione, difficoltà nella minzione. **Pirenzepina** migliore dell'atropina nell'ulcera gastrica.

## GENITOURINARIO

Rilasciamento della muscolatura degli ureteri e della parete vescicale.

### USI CLINICI

Incontinenza urinaria.

Trattamento dello spasmo da fatti infiammatori lievi.

## ANTIMUSCARINICI E INCONTINENZA URINARIA

L'incontinenza urinaria interessa da 50 a 100 milioni di persone nel mondo (circa 2 milioni in Italia).

È trattata con farmaci antimuscarinici (tolterodina, trospio, darifenacina, solifenacina, propantelina, atropina).

Questi inibiscono le contrazioni involontarie della vescica, ritardando l'urgenza iniziale alla minzione diminuendone l'intensità.

Effetti collaterali: secchezza della bocca e degli occhi, stitichezza e dispepsia.

## EFFETTI

Ordine di **sensibilità d'organo** agli antimuscarinici classici

- 1) ghiandole salivari, bronchiali, sudoripare
- 2) **occhio e cuore**
- 3) tubo gastroenterico e vescica
- 4) secrezione gastrica

Ordine di **sensibilità d'organo** agli antimuscarinici quaternari  
(omatropina, metilscopolamina, butilscopolamina)

- 1) secrezione e motilità gastrica
- 2) ghiandole salivari, **occhio e cuore**
- 3) no effetti sul SNC

# TOSSICITÀ

Dose	Effetti dell'atropina in relazione al dosaggio
0.5 mg	Lieve <b>rallentamento della frequenza cardiaca</b> ; modesta <b>secchezza delle fauci</b> ; <b>inibizione della sudorazione</b>
1 mg	Notevole secchezza della bocca; sete; <b>accelerazione della frequenza cardiaca</b> ; modesta <b>dilatazione delle pupille</b>
2 mg	Tachicardia; palpitazioni; rilevante secchezza della bocca; midriasi; lieve <b>offuscamento della visione</b> vicina
5 mg	Intensificazione di tutti i precedenti sintomi, <b>disturbi del linguaggio</b> ; difficoltà nella deglutizione; <b>irrequietezza e stanchezza</b> ; cefalea; cute secca e calda; <b>difficoltà nella minzione</b> ; <b>riduzione della peristalsi intestinale</b>
10 mg e più	Maggiore intensificazione di tutti i precedenti sintomi; polso rapido e debole; pupilla praticamente chiusa; forte offuscamento della visione; cute arrossata, calda, secca, scarlatta; atassia, irrequietezza ed eccitazione; <b>allucinazioni e delirio</b> ; <b>coma</b> .

Può essere causata anche da instillazione congiuntivale. Assorbimento attraverso la mucosa nasale. Negli adulti casi di delirio dopo instillazione di colliri contenenti atropina.

# CARATTERISTICHE DI ALCUNI ANTIMUSCARINICI

## DERIVATI AMMONICI QUATERNARI

**Metilscopolamina:** priva delle azioni centrali della scopolamina. Meno potente dell'atropina, la sua azione è più prolungata. Dose orale 2.5 mg agisce per 6-8 ore. Usata solo per **manifestazioni spastico-dolorose gastrointestinali**.

**Metantelina bromuro** (non in vendita in Italia) usata nel trattamento dei disturbi gastrointestinali. Azione più prolungata rispetto all'atropina e meno effetti collaterali, dose terapeutica 50-100 mg dura 6 ore.

**Propantelina bromuro**, simile alla metantelina ma più potente. Dose usuale 15 mg, dura 6 ore. Per **manifestazioni spastico-dolorose gastrointestinali**.

**Ipratropio bromuro**, disponibile come aerosol (0.025%). Dose consigliata 2 inalazione 4 volte al giorno. Ha effetti simili all'atropina (broncodilatazione, tachicardia, inibizione della secrezione salivare). Non ha effetti sul SNC. Per affezioni delle vie aeree con **broncospasmo** (inclusa l'asma).

## AMINE TERZIARIE ANTIMUSCARINICHE

### Usate in oftalmologia:

- Omatropina bromidrato
- Ciclopentolato cloridrato
- Tropicamide

Breve durata d'azione, sono preferiti all'atropina e scopolamina.

### Antiparkinson:

- Benztropina mesilato
- Triesifenidile cloridrato

### Antispastici:

- Diccilomina clorodrato
- Ossifenciclimina cloridrato
- Ossibutinina cloruro

## ANTIMUSCARINICI SELETTIVI

**Pirenzepina cloridrato:** selettivo per i recettori  $M_1$  gastrointestinali (?). Usato nel trattamento dell'**ulcera peptica**. Dosi terapeutiche giornaliere 100-150 mg. Bassa liposolubilità e limitato passaggio nel SNC.

### FARMACODINAMICA

Inibisce la ipergastrinemia da cibo

≈ 200 volte meno attiva dell'atropina su secrezione salivare, occhio e cuore

4-10 volte meno attiva dell'atropina su secrezione gastrica

Inattiva su motilità intestinale e SNC

Indice Terapeutico per “effetti collaterali” di tipo muscarinico ≈ 10

Assenza attività anti-H<sub>2</sub> e anti-5HT

### PROFILO FARMACOCINETICO DELLA PIRENZEPINA

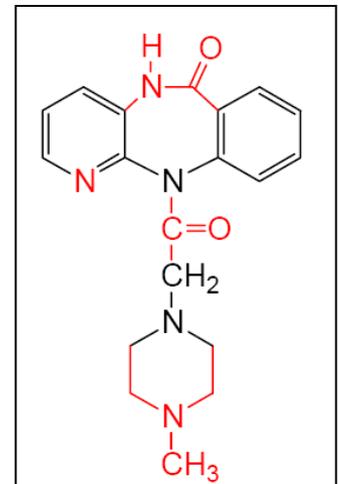
Assorbimento per os ≈ 25%. Non metabolizzata

V<sub>d</sub> ≈ 14 litri

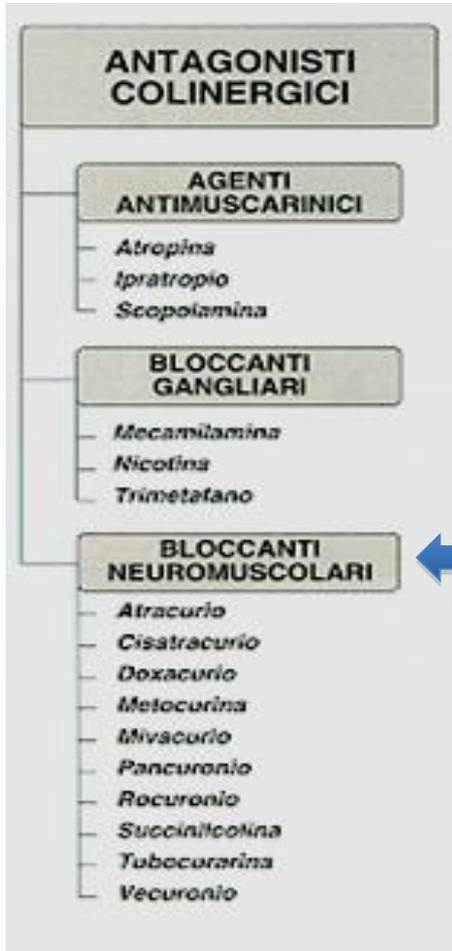
Legame alle proteine plasmatiche ≈ 10%

Eliminazione: 50% renale 50% epatica

T/2 ≈ 10 h



# ANTAGONISTI COLINERGICI



## Bloccanti neuromuscolari

- Bloccano la trasmissione colinergica tra le terminazioni nervose motorie e i recettori nicotinici localizzati sulle placche neuromuscolari del muscolo scheletrico.

- **Competitivi:** curaro, alcuronio, pancuronio, gallamina, atracurio,  $\beta$ -eritroidina.

- Molecole massicce e rigide, competono con l'ACh per il recettore nicotino.

- **Depolarizzanti:** succinilcolina, decametonio.

- Struttura più flessibile che permette la rotazione libera del legame.

- Si legano al recettore nicotino, come l'ACh, depolarizzando la giunzione. No idrolisi da parte delle AChE, lunga fase di depolarizzazione, perdita della trasmissione neuromuscolare e paralisi flaccida.

## TUBOCURARINA

Preparazione del curaro (miscela di alcaloidi naturali contenuti in piante). Il veleno, che ha una grande rapidità di azione, è utilizzabile per la caccia perché è innocuo se ingerito.



Tubi di bambù contenenti frecce con la punta  
cosparsa di curaro

## **Utilizzati per provocare la paralisi durante l'anestesia:**

- bloccanti neuromuscolari non depolarizzanti: tubocurarina, gallamina, pancuronio, atracuronio. Differiscono tra loro essenzialmente per la durata d'azione;
- bloccanti neuromuscolari depolarizzanti: succinilcolina.

## **Caratteristiche dei bloccanti non-depolarizzanti e depolarizzanti:**

- il blocco indotto dai farmaci non-depolarizzanti, ma non quello indotto dai depolarizzanti, è reversibile ad opera degli anticolinesterasici;
- il blocco indotto dai depolarizzanti provoca fascicolazioni iniziali e spesso dolore muscolare post-operatorio;
- la succinilcolina viene idrolizzata dalla colinesterasi plasmatica, e normalmente ha un'azione molto breve, ma può causare paralisi prolungate in un piccolo gruppo di individui con deficienza congenita della colinesterasi.

## **Altri bloccanti neuromuscolari:**

- agenti che bloccano la captazione della colina: emicolinio, trietilcolina (non usati clinicamente);
- agenti che bloccano la liberazione di ACh: antibiotici aminoglicosidici, tossina botulinica.

## **Principali effetti collaterali:**

- SNC: no effetti centrali perché incapaci di attraversare la barriera ematoencefalica.
- Tratto gastrointestinale: diminuzione del tono e della motilità.
- Liberazione di istamina.
- Sistema cardiovascolare: rapida e grave diminuzione della pressione arteriosa per vasodilatazione periferica dovuta a rilascio di istamina.
- La tubocurarina causa blocco gangliare, liberazione di istamina, e quindi ipotensione e broncocostrizione.
- La succinilcolina può provocare bradicardia, aritmie cardiache, aumento della pressione endoculare e ipertermia maligna (rara).

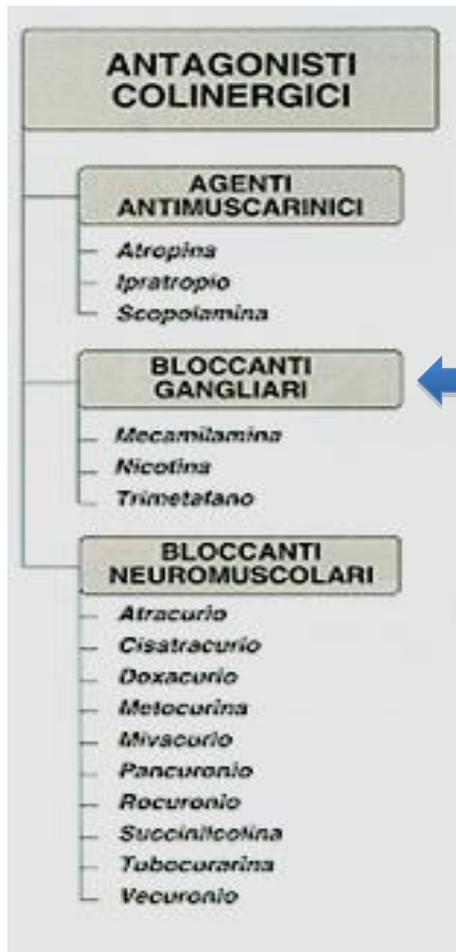
## USI TERAPEUTICI

- **Coadiuvanti dell'anestesia chirurgica:** rilassanti della muscolatura scheletrica, facilitano le manipolazioni operatorie.
- **Rilassanti muscolari:** varie procedure ortopediche es. correzione delle lussazioni e riduzione delle fratture.

## TOSSICITÀ

- **Apnea prolungata,** collasso cardiovascolare, risposte indesiderate derivate dalla liberazione di istamina.

# FARMACI ATTIVI SUI GANGLI AUTONOMI



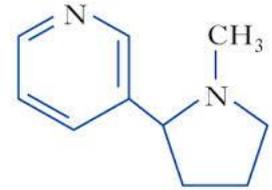
## Stimolanti gangliari

- I più importanti sono la nicotina e la dimetilfenilpiperazina (DMPP).
- Vengono stimolati sia i gangli simpatici sia quelli parasimpatici → effetti complessi: tachicardia e aumento della pressione; effetti variabili sulla motilità e sulle secrezioni gastrointestinali; aumento delle secrezioni bronchiali, salivari e sudoripare. Altri effetti derivano dalla stimolazione di altre strutture neuronali, tra cui le terminazioni nervose sensoriali e noradrenergiche.
- La stimolazione gangliare può essere seguita da blocco da depolarizzazione.
- La nicotina esercita anche importanti effetti stimolatori sul SNC.
- Non hanno applicazioni terapeutiche.

## Bloccanti gangliari

- Comprendono i bloccanti competitivi esametonio, trimetafano, tubocurarina (più la nicotina).
- Bloccano tutti i gangli autonomi ed enterici. Effetti principali: ipotensione e perdita dei riflessi cardiovascolari; inibizione delle secrezioni; paralisi gastrointestinale; inibizione della minzione.
- Sono clinicamente obsoleti.

# NICOTINA



## A basse dosi:

Stimolazione gangliare per depolarizzazione



Aumento di pressione arteriosa, frequenza cardiaca, peristalsi e secrezioni.

## A dosi alte:

Blocco gangliare



Riduzione della pressione arteriosa, della mobilità gastrointestinale e della muscolatura della vescica



Paralisi respiratoria, ipotensione

## L'UOMO ESAMETONIO

La sua carnagione è rosea, ma quando rimane in piedi in fila a lungo diventa pallido e sviene. La sua stretta di mano è calda e secca. Può ridere, ma non riesce a piangere, perché le lacrime non vengono. Anche il racconto più volgare non riuscirà a farlo arrossire e nemmeno le situazioni più spiacevoli lo faranno impallidire. I suoi colletti e i suoi calzini rimangono molto puliti e inodori. Può essere molto irrequieto e in continuo movimento (per permettere il ritorno venoso dalle gambe). Non ama parlare molto se non viene aiutato da qualcosa che umidifichi la sua bocca e la sua gola secca. Vede molto bene in lontananza ed è facilmente accecato dalla luce brillante. I suoi occhi arrossati suggeriscono delle abitudini di vita irregolari e, infatti, non è mai molto attento.

Si comporta come un perfetto gentiluomo, non ha mia il singhiozzo né eruttazioni. Ha tendenzialmente freddo e si copre molto, ma la sua salute è buona, non soffre di malattie da raffreddamento e i mali della società moderna, come l'ipertensione e l'ulcera gastrica non lo riguardano. È magro perché ha un modesto appetito, non prova mai crampi da fame e il suo stomaco non fa mai rumore. Soffre di stitichezza e assume alte quantità di paraffina liquida. Con l'avvicinarsi della vecchiaia soffrirà di ritenzione urinaria e impotenza. Mangiando sempre meno e diventando sempre più freddo cadrà in un coma ipoglicemico senza sintomi e morirà, come è stato proposto per l'Universo, di una specie di morte entropica.

Da: Scientific Basis in Medicine, Vol 2, 1954.

# **Alcune tabelle riassuntive e di completamento**

# Azioni di agenti rappresentativi su sinapsi colinergiche periferiche ed adrenergiche e su giunzioni neuroeffettrici

MECCANISMO DI AZIONE	SISTEMA	AGENTI	EFFETTI
Interferenza con la sintesi dei trasmettitori	Colinergico Adrenergico	Inibitori dell'acetilcolina transferasi $\alpha$ -metiltirosina	Deplezione minima dell' Ach Deplezione di norepinefrina
Trasformazione metabolica dallo stesso pathway come precursore di trasmettitore	Adrenergico	Metildopa	Spiazzamento della norepinefrina da parte di un falso trasmettitore ( $\alpha$ -metilnorepinefrina)
Blocco del trasporto di membrana nelle terminazioni nervose	Adrenergico Colinergico	Cocaina, Imipramina Vesamicolo, Emicolinio	Accumulo di norepinefrina ai recettori Arresto dell'uptake della colina con conseguente deplezione di ACh
Arresto del sistema di trasporto delle vescicole	Adrenergico	Reserpina	Distruzione della norepinefrina da parte della MAO mitocondriale e deplezione dai terminali adrenergici
	Colinergico	Vesamicolo	Blocco dell'accumulo di Ach
Spostamento dei trasmettitori dal terminale assonico	Colinergico	Veleno del ragno "vedova nera"	Mimetismo colinergico seguito da effetti anticolinergici
	Adrenergico	Amfetamina, tiramina	Effetti simpaticomimetici
Prevenzione del rilascio del neurotrasmettitore	Colinergico Adrenergico	Tossina di botulino Bretilio, guanetidina	Anticolinergico Antiadrenergico
Mimesi del neurotrasmettitore al recettore postsinaptico	Colinergico muscarinico nicotinico	Muscarina, metilcolina Nicotina	Simil-colinergico Simil-colinergico
	Adrenergico		
	$\alpha_1$	Fenilefrina	Simpatico
	$\alpha_2$	Clonidina	Simpatico (periferico); riduzione dell'output simpatico (CNS)
	$\beta_{1,2}$	Isoproterenol	Adrenergico non $\beta$ -selettivo
	$\beta_1$ $\beta_2$	Dobutamina Terbutalina	Stimolazione cardiaca selettiva Inibizione selettiva della contrazione del muscolo liscio

MECCANISMO DI AZIONE	SISTEMA	AGENTI	EFFETTI
Blocco dei trasmettitori endogeni ai recettori postsinaptici	Colinergico muscarinico nicotinico, N <sub>M</sub> nicotinico, N <sub>N</sub>	Atropina Tubocurarina Trimetafano	Blocco muscarinico Blocco neuromuscolare Blocco dei gangli
	Adrenergico α β <sub>1,2</sub> β <sub>1</sub>	Fenoxibenzamina Propranololo Metoprololo	Blocco α-adrenergico Blocco β-adrenergico Blocco adrenergico-selettivo (cardiaco)
Inibizione della degradazione enzimatica dei neurotrasmettitori	Colinergico	Agenti anti-ChE (fisostigmine, diisopropilfosforofluoridato [DFP])	Simil-colinergico
	Adrenergico	MAO inibitori (pargilina, nialamide, tranilcipromina)	Piccolo effetto diretto sulla norepinefrina o risposta simpatica; potenziamento della tiramina.