

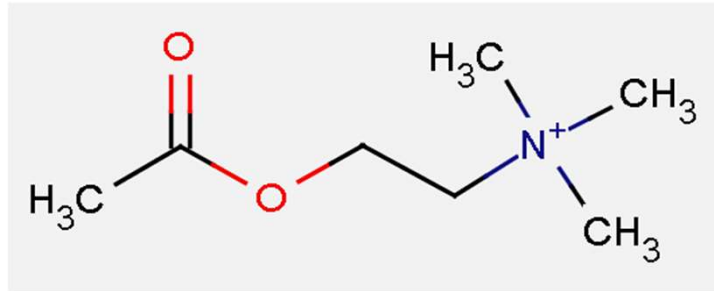
Farmacologia della sinapsi colinergica

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

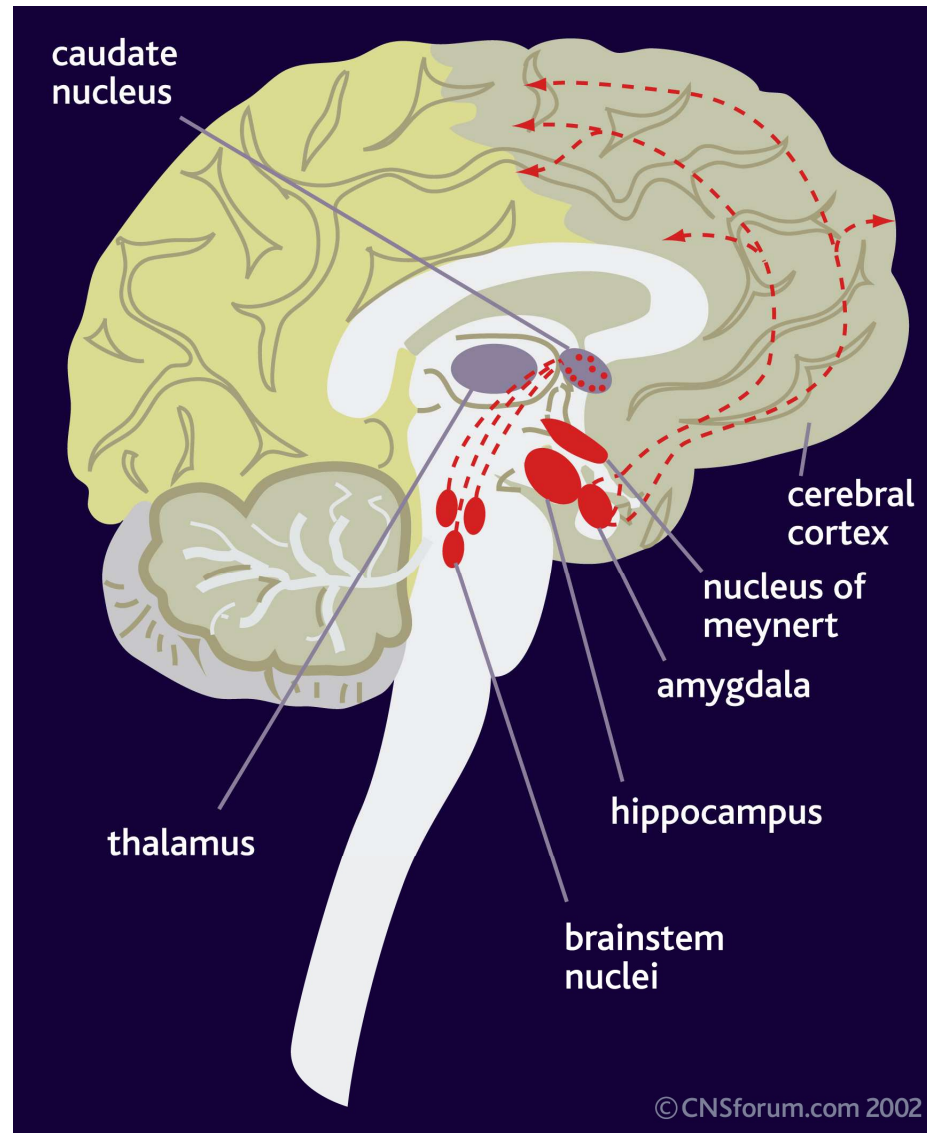


ACETILCOLINA

mediatore della neurotrasmissione a livello di

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

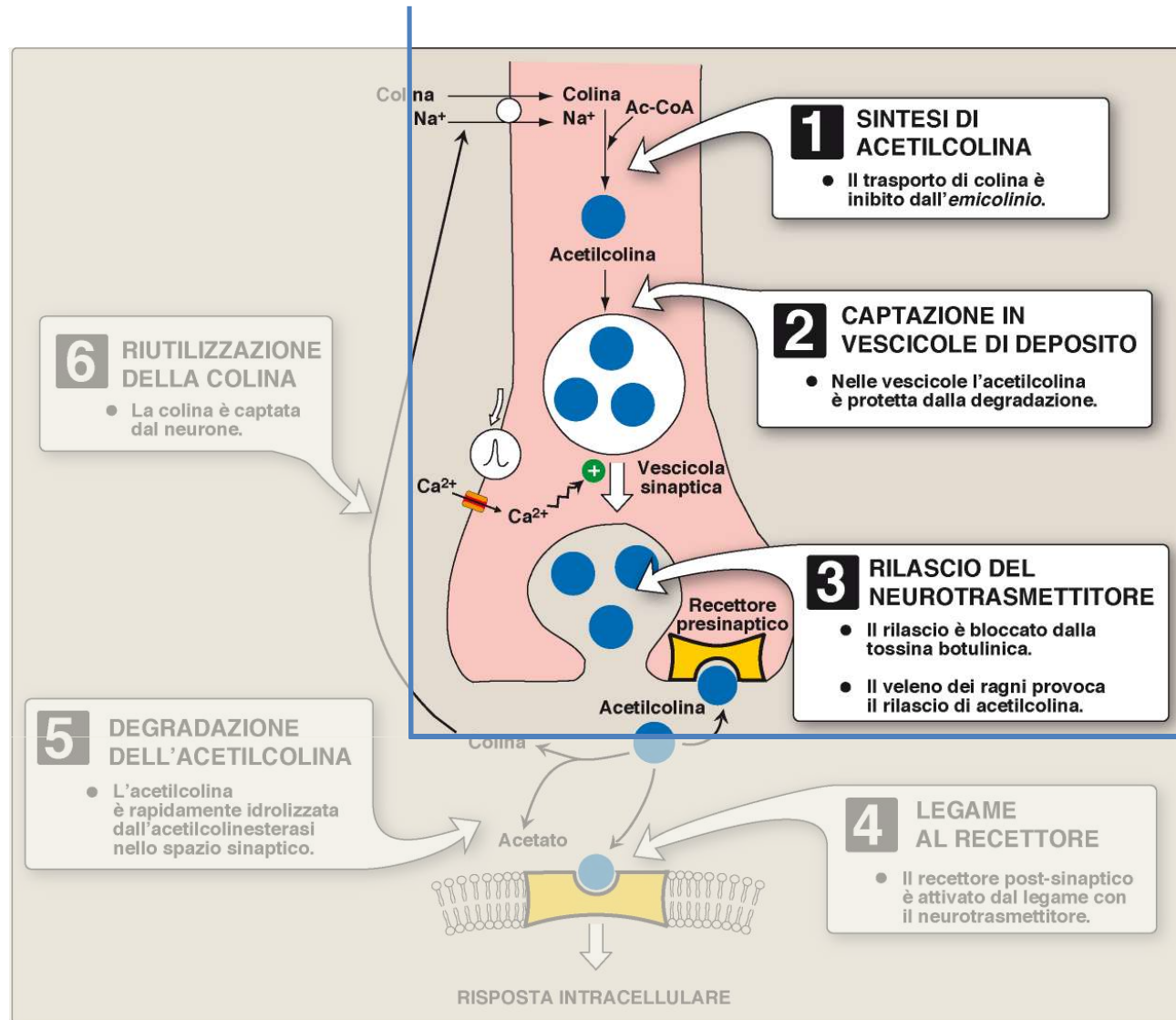
VIE COLINERGICHE CENTRALI



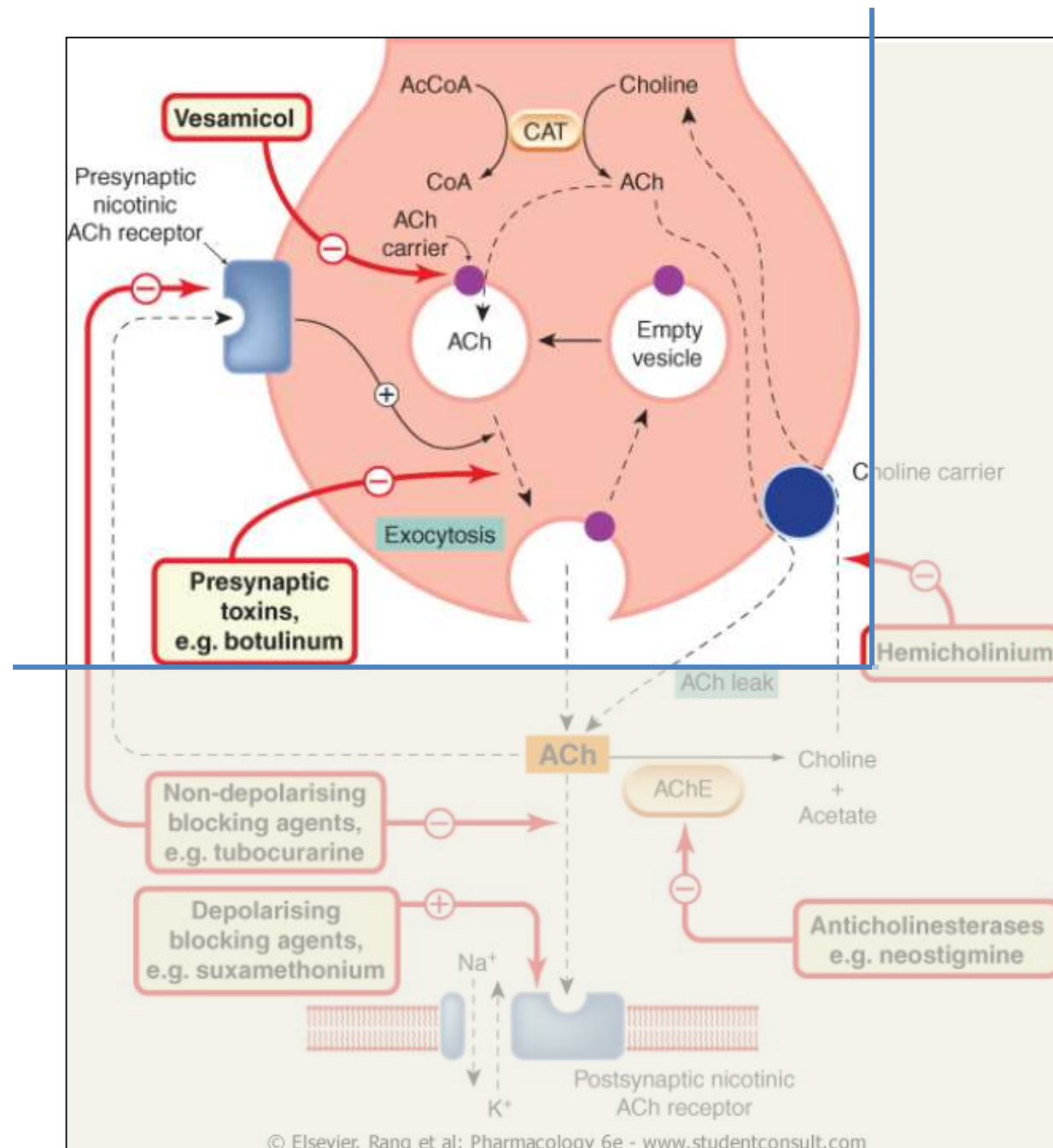
Farmacologia della sinapsi ACh

- 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

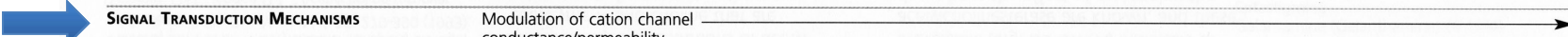
Nicotinici
Muscarinici

CARATTERISTICHE DEI SOTTOTIPI DEI RECETTORI NICOTINICI

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

CARATTERISTICHE DEI SOTTOTIPI DEI RECETTORI NICOTINICI

Acetylcholine Receptors (Nicotinic)

| CURRENTLY USED NAME | Neuronal (CNS) (α -Bungarotoxin insensitive) | Neuronal (CNS) (α -Bungarotoxin sensitive) | Neuronal (autonomic ganglia) | Muscular |
|---|---|---|--|--|
| SUBUNITS (ARRANGED AS PENTAMERS) | α 4 β 2 (major) α 3 β 4 α 2? α 3 ? | α 7 homomers α 8 ? α 9 ? α 9/ α 10 | α 7 homomers α 3 α 5 β 4 α 3 α 5 β 2 β 4 | α 1 β 1 δ γ (ϵ) |
| RECEPTOR SELECTIVE AGONISTS | Cytisine ^a (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 ^a AR-R 17779 | Epibatidine (E 1145) SIB-1553A DMPP (D 5891) | Epibatidine (E 1145) Anatoxin-a (A-224) TMA (T 3411) |
| RECEPTOR SELECTIVE ANTAGONISTS | Mecamylamine (M 9020) Dihydro- β -erythroidine (D-149) Erysodine α -Conotoxin AulB (α 3 β 4) α -Conotoxin MII (α 3 β 2) | Methyllycaconitine (M-168) α -Bungarotoxin (T 3019) α -Conotoxin IMI (C 2461) | Hexamethonium (H 0879) Chlorisondamine ? Mecamylamine ? (M 9020) κ -Bungarotoxin | α -Bungarotoxin (T 3019) |
| SIGNAL TRANSDUCTION MECHANISMS | Modulation of cation channel conductance/permeability properties  | | | |
| RADIOLIGANDS OF CHOICE | [³ H]-Nicotine [³ H]-Epibatidine [³ H]-Cytisine | [¹²⁵ I]- α -Bungarotoxin [³ H]-Methyllycaconitine | [³ H]-Epibatidine [¹²⁵ I]- α -Bungarotoxin [³ H]-Methyllycaconitine | [¹²⁵ I]- α -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.

ABBREVIATIONS

A-85380: 3-(2[S]-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

FOOTNOTES

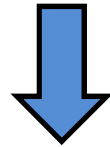
^a Partial agonists.

RECETTORI NICOTINICI

Recettori-canale specifici per i cationi.

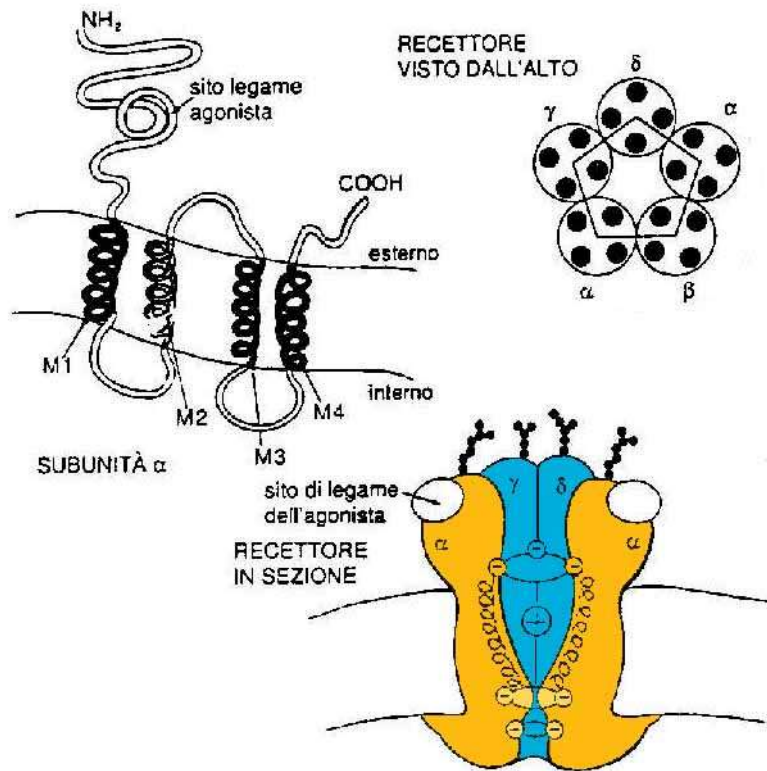
Costituiti da 5 subunità.

L'agonista interagisce con la subunità α e causa l'apertura del canale



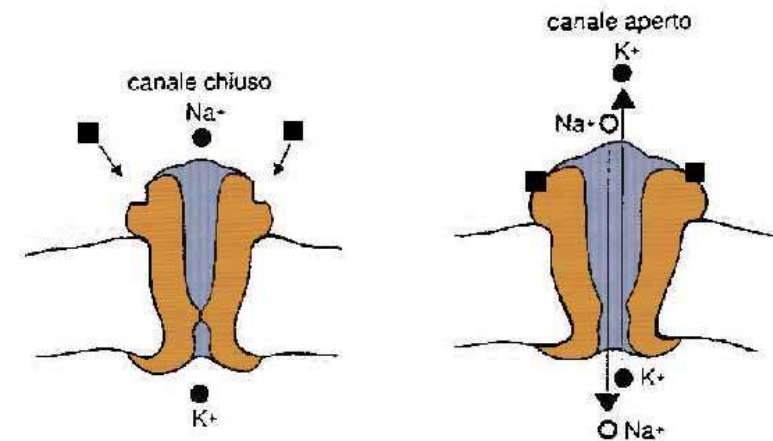
DEPOLARIZZAZIONE della membrana

Struttura del recettore nicotinic muscolare



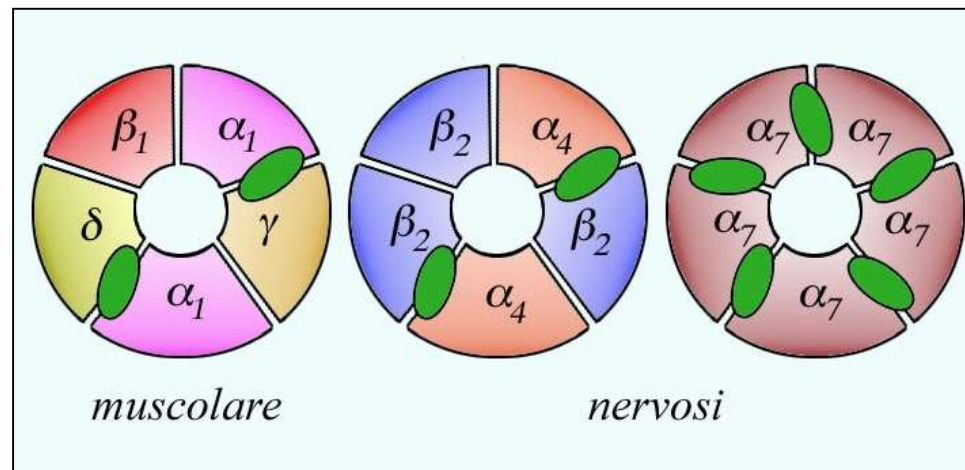
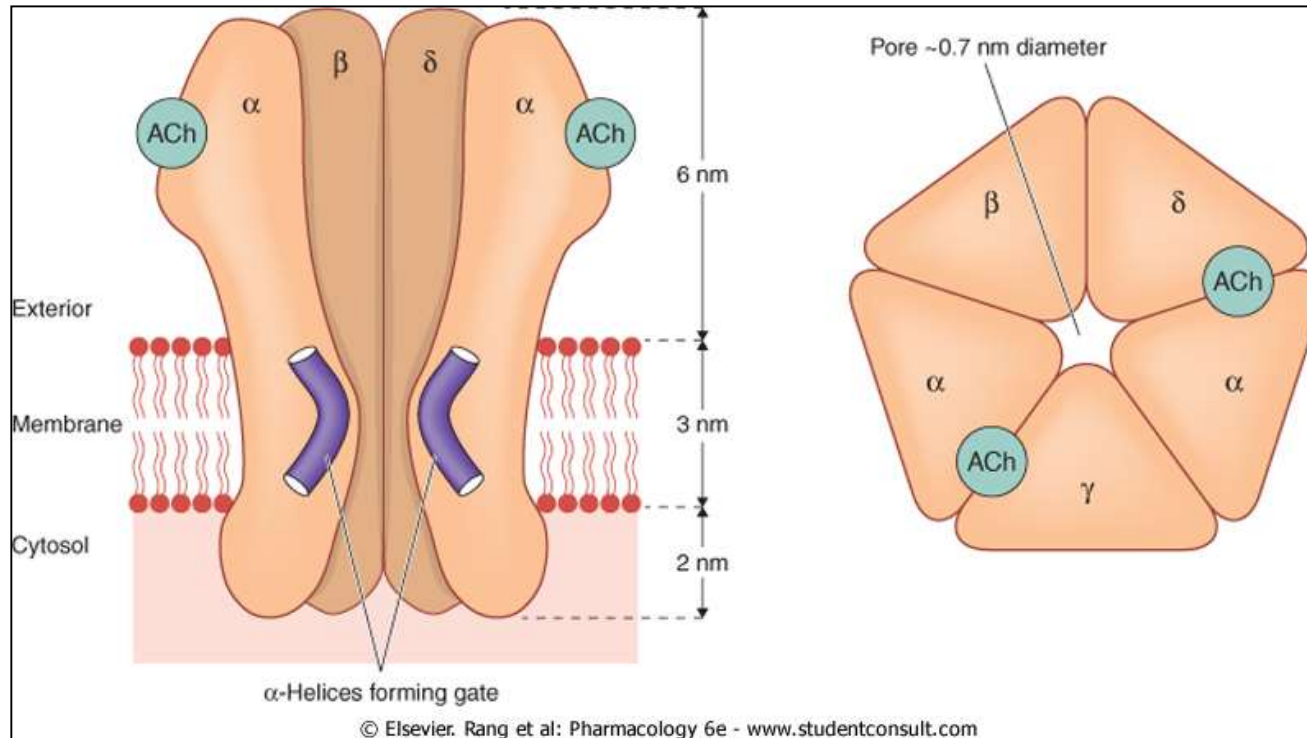
- Composto da 5 subunità (pentamero)
- Estesa estremità N-terminale extracellulare con sito di legame per l'ACh
- 4 domini transmembranari
- I 5 domini M2 formano il canale

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 ₁ nervoso | M ₂ cardiaco | M ₃ ghiandolare | M ₄ ? | M ₅ ? |
|----------------------------------|---|--|---|--|---|
| Localizzazione | SNC (corteccia ippocampo), gangli | atri, tessuto di conduzione, SNC (presinaptico) | ghiandole esocrine muscoli lisci endotelio | SNC polmone utero | SNC |
| Agonisti | ACh, CCh, McNA433 | ACh, CCh | ACh, CCh | ACh, ? | ACh, ? |
| Antagonista selettivo | pirenzepina | tripitramina AFDX384 | 4-DAMP | MT3 | ? |
| Meccanismo di trasduzione | ↑ IP ₃ , DAG ↑ Ca ²⁺ intracell ↑ cAMP | ↓ cAMP ↑ correnti K ⁺ ↓ correnti Ca ²⁺ | ↑ IP ₃ , DAG ↑ Ca ²⁺ intracell ↑ cAMP | ↓ cAMP ↑ canale K ⁺ ↓ canale Ca ²⁺ | ↑ IP ₃ , DAG ↑ Ca ²⁺ intracell ↑ cAMP |
| Proteine G | G _q /G ₁₁ | G _i /G _o | G _q /G ₁₁ | G _i /G _o | G _q /G ₁₁ |

CCh = carbacolo; DAG = diacilglicerolo; IP₃ = 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 ₁ (M-194) | M ₂ (M 4560) | M ₃ (M-176) | M ₄ (M 4810) | M ₅ (M-179) |
|---|---|--|---|---|---|
| MOLECULAR BIOLOGY CLASSIFICATION | m1 | m2 | m3 | m4 | m5 |
| STRUCTURAL INFORMATION | 460 aa (human) | 466 aa (human) | 590 aa (human) | 479 aa (human) | 532 aa (human) |
| SUBTYPE SELECTIVE AGONISTS ^a | McN-A-343 (C 7041) (ganglion) Pilocarpine (P 6503) (relative to M ₃ and M ₅) L-689,660 Xanomeline CDD-0097 (C-258) | Bethanechol (C 5259) (relative to M ₄) | L-689,660 | McN-A-343 (C 7041) (relative to M ₂) | None known |
| SUBTYPE SELECTIVE ANTAGONISTS ^a | Pirenzepine (P 7412) Telenzepine (T-122) | Methoctramine (M-105) AF-DX 116 AF-DX 384 Gallamine (G 8134) (non-competitive) Himbacine (H 4904) Triptamine | 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 |
| RECEPTOR SELECTIVE AGONISTS | 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) |
| RECEPTOR SELECTIVE ANTAGONISTS | 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) |
| SIGNAL TRANSDUCTION MECHANISMS | G _{q/11} (increase IP ₃ /DAG) NO | G _i (cAMP modulation) ↑K ⁺ (G) | G _{q/11} (increase IP ₃ /DAG) NO | G _i (cAMP modulation) ↑K ⁺ (G) | G _{q/11} (increase IP ₃ /DAG) NO |
| RADIOLIGANDS OF CHOICE | [³ H]-Pirenzepine [³ H]-Telenzepine [³ H]-QNB | [³ H]-AF-DX 384 [³ H]-QNB | [³ H]-4-DAMP [³ H]-QNB | [³ H]-AF-DX 384 [³ H]-QNB | [³ H]-QNB [³ 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.

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-Propargyloxycarbonyl-1,4,5,6-tetrahydropyrimidine

4-DAMP: 4-Diphenylacetox-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- α -hydroxydiphenylacetate; Quinuclidinylbenzylate

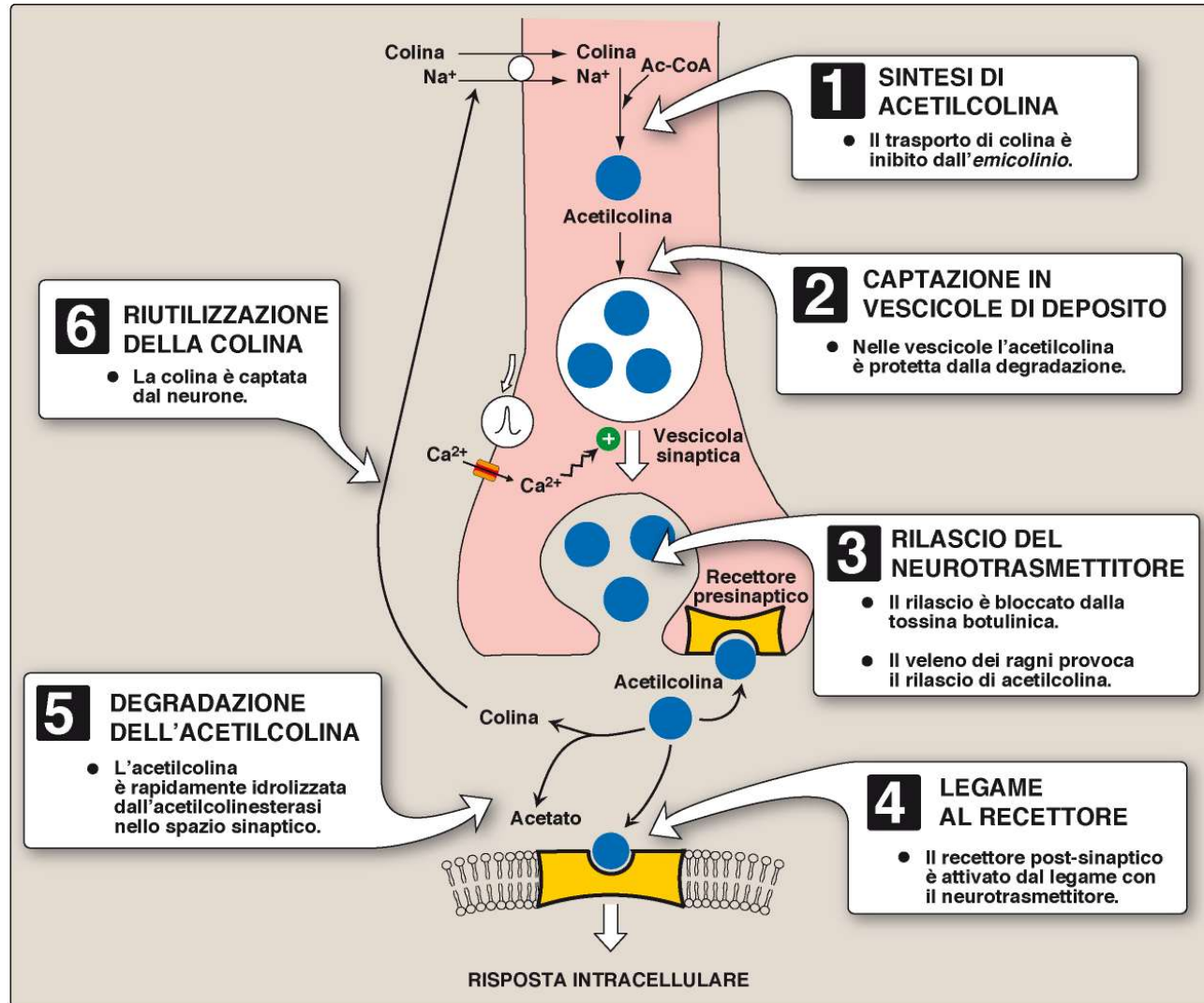
FOOTNOTES

^a 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

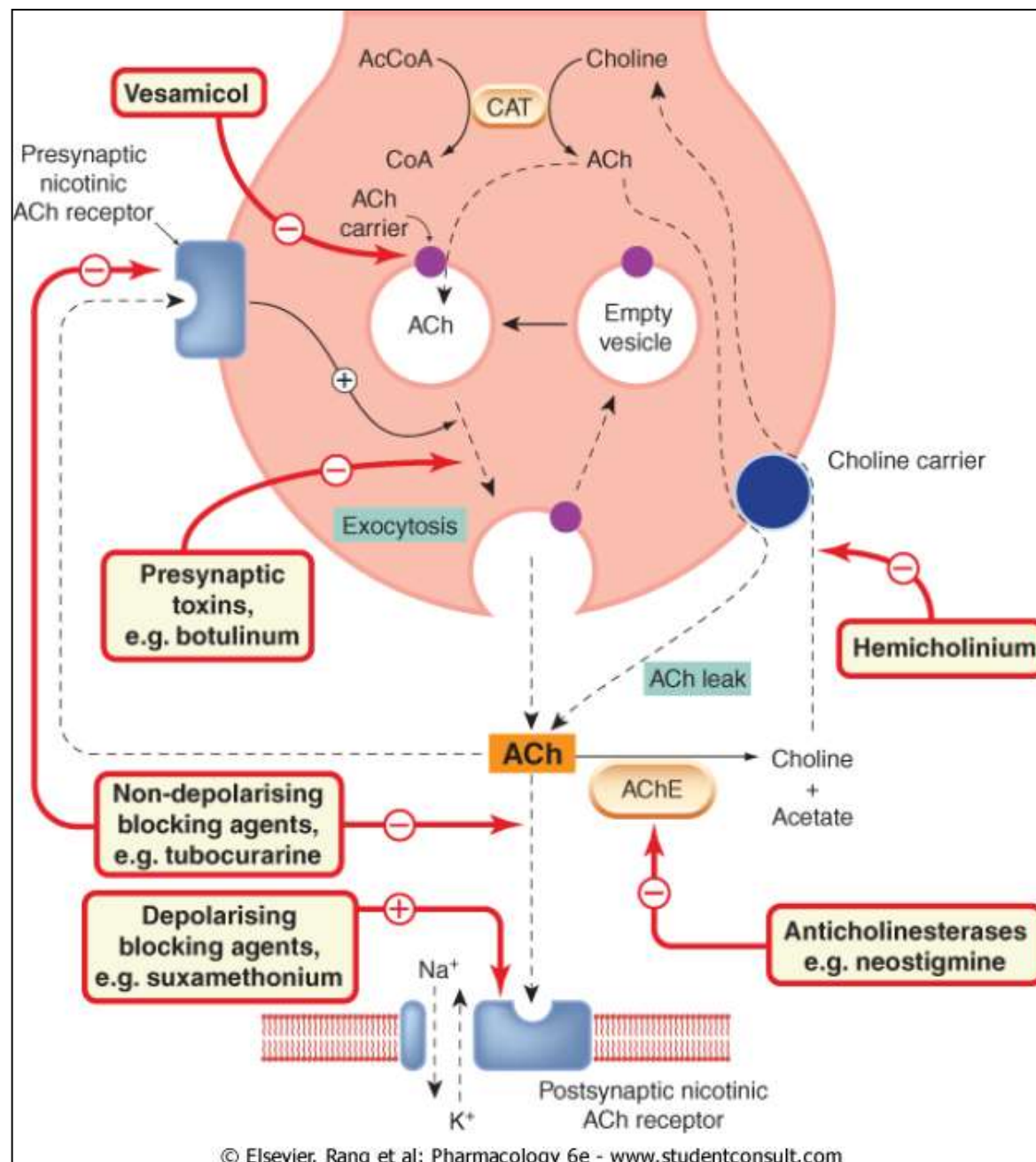
EFFETTI RECETTORIALI E DEGRADAZIONE



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

Ad azione diretta
(agonisti recettoriali)

Muscarinici (1)
Esteri della colina
Alcaloidi

Nicotinici
Gangliari
Neuromuscolari

Ad azione indiretta (2)
(inibitori della colinesterasi)

Reversibili (2A)
Edrofonio
Carbammati

Irreversibili (2B)
Organofosforici



(1)

AGONISTI DIRETTI MUSCARINICI

Panoramica

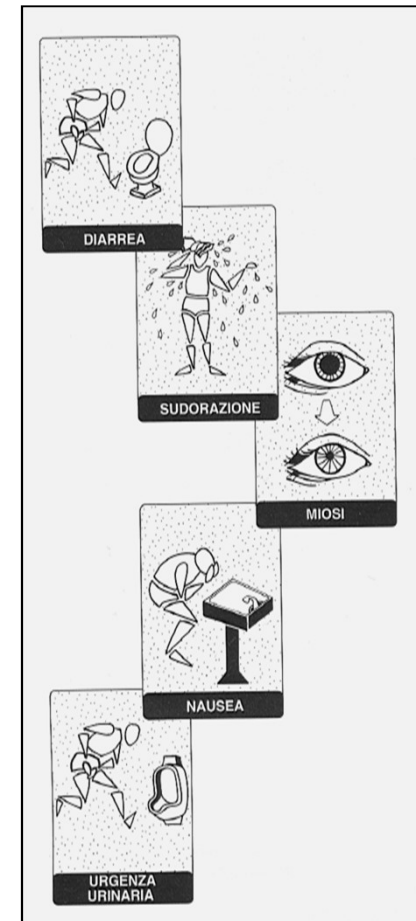
- I più importanti sono **ACh**, **carbacolo**, **metacolina**, **muscarina** e **pilocarpina**.
- Differiscono per la selettività nei confronti dei recettori muscarinici e nicotinici, e per la sensibilità alla colinesterasi.

Parametri di comparazione all'interno del gruppo

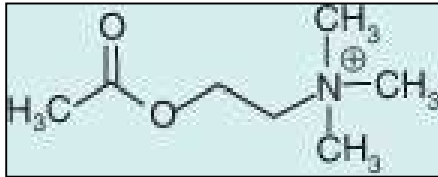
- Gli effetti principali:
 - bradicardia e vasodilatazione → caduta della pressione arteriosa;
 - contrazione della muscolatura liscia viscerale (intestino, vescica, bronchi, ecc.);
 - attivazione delle secrezioni esocrine;
 - costrizione pupillare e contrazione del muscolo ciliare, con riduzione della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

Effetti

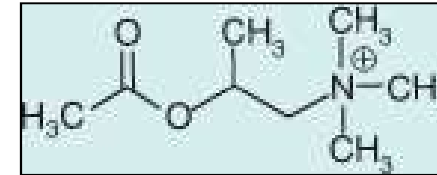
| ORGANI EFFETTORI | RISPOSTE COLINERGICHE |
|--|--|
| Occhio | |
| Muscolo sfintere dell'iride | Contrazione (miosi forte) |
| Muscolo ciliare | Contrazione (forte) per la visione da vicino |
| Cuore | |
| Nodo seno/atriale | ↓ della frequenza (effetto cronotropo negativo) |
| Atri | ↓ della forza di contrazione (effetto inotropo negativo). |
| Nodo atrio/ventricolare | ↓ della velocità di conduzione (effetto dromotropo negativo) |
| Ventricoli | ↓ lieve della forza di contrazione |
| Vasi sanguigni | |
| Arterie | Dilatazione |
| Vene | Dilatazione |
| Polmoni | |
| Muscoli lisci bronchiali | Contrazione |
| Ghiandole bronchiali | Stimolazione |
| Stomaco e intestino | |
| Motilità e tono | ↑ (forte) |
| Sfinteri | Rilassamento (di solito) |
| Secrezioni | Stimolazione |
| Vescica | |
| Muscolo detrusore | Contrazione |
| Trigono e sfintere | Rilassamento |
| Ghiandole: | |
| sudoripare, salivari, lacrimali, nasofaringee | Secrezione |



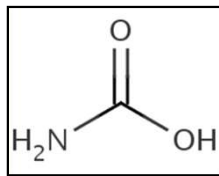
ESTERI DELLA COLINA



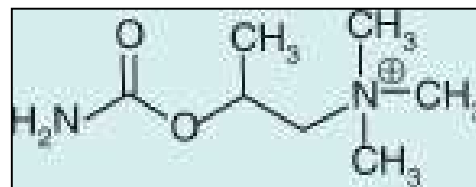
Acetilcolina



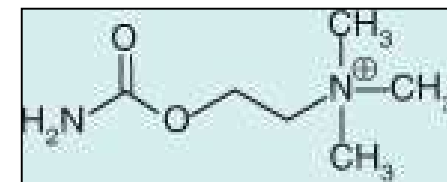
Metacolina (acetil-β-metilcolina)



Acido carbammico



Betanecolo (carbamoil- β -metilcolina)



Carbacolo (carbamoilcolina)

Contengono gruppo ammonio quaternario:

- Permanentemente ionizzati
- Scarsamente assorbiti: idrolizzati per via orale
- Relativamente insolubili nei lipidi
- Raggiungono in proporzione trascurabile il SNC

Selettività recettoriale e suscettibilità all'azione delle colinesterasi

| Esteri della colina | Suscettibilità alle colinesterasi | Azione muscarinica | Azione nicotinic |
|----------------------|-----------------------------------|--------------------|------------------|
| 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 | occhi |
| Acetilcolina cloruro | ++++ | ++ | ++ | ++ | + | ++ |
| Metacolina cloruro | + | ++++ | ++ | ++ | + | +++ |
| Carbacolo cloruro | Nessuna | + | +++ | +++ | ++ | + |
| Betanecolo cloruro | Nessuna | <u>+</u> | +++ | +++ | ++ | +++ |

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

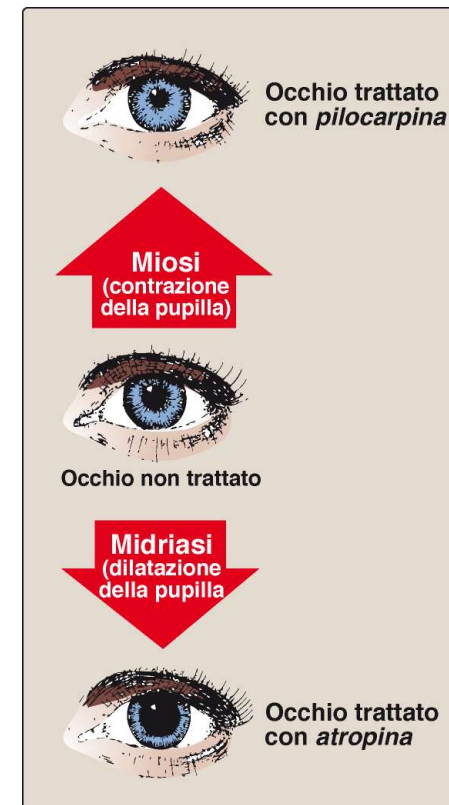
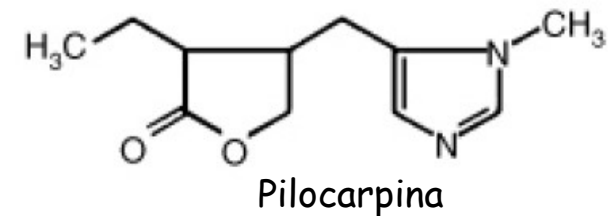
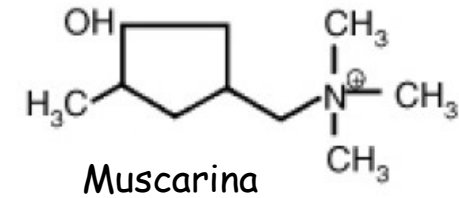
Bene assorbiti.

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

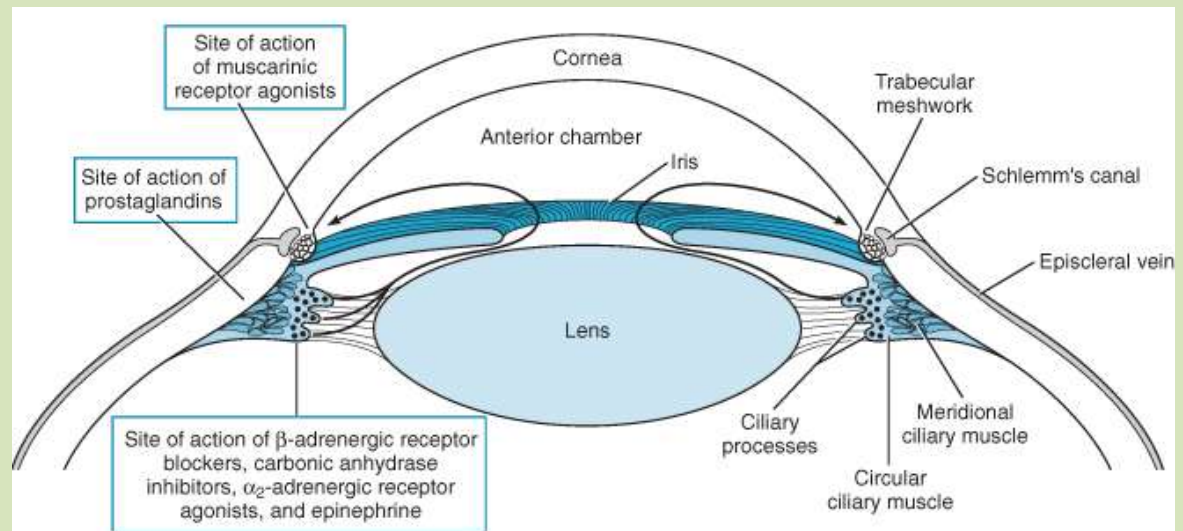
Pilocarpina (soluzione acquosa allo 0.5-4%):

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 β -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)

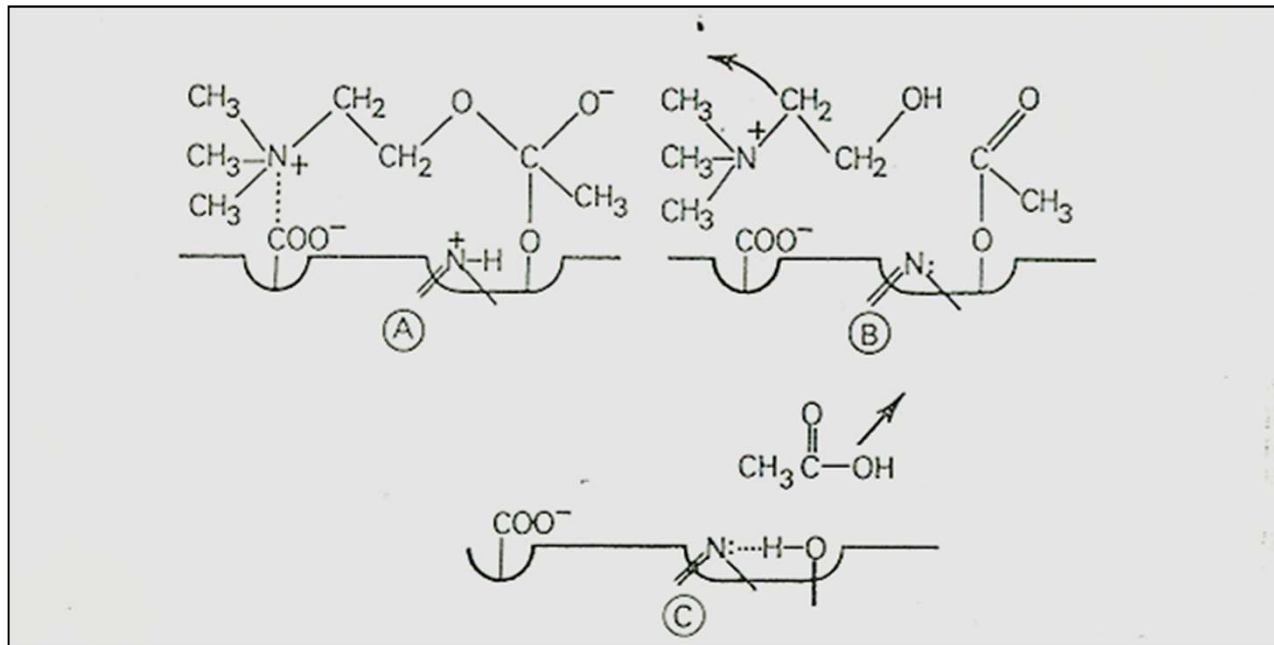
Panoramica

- 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.**

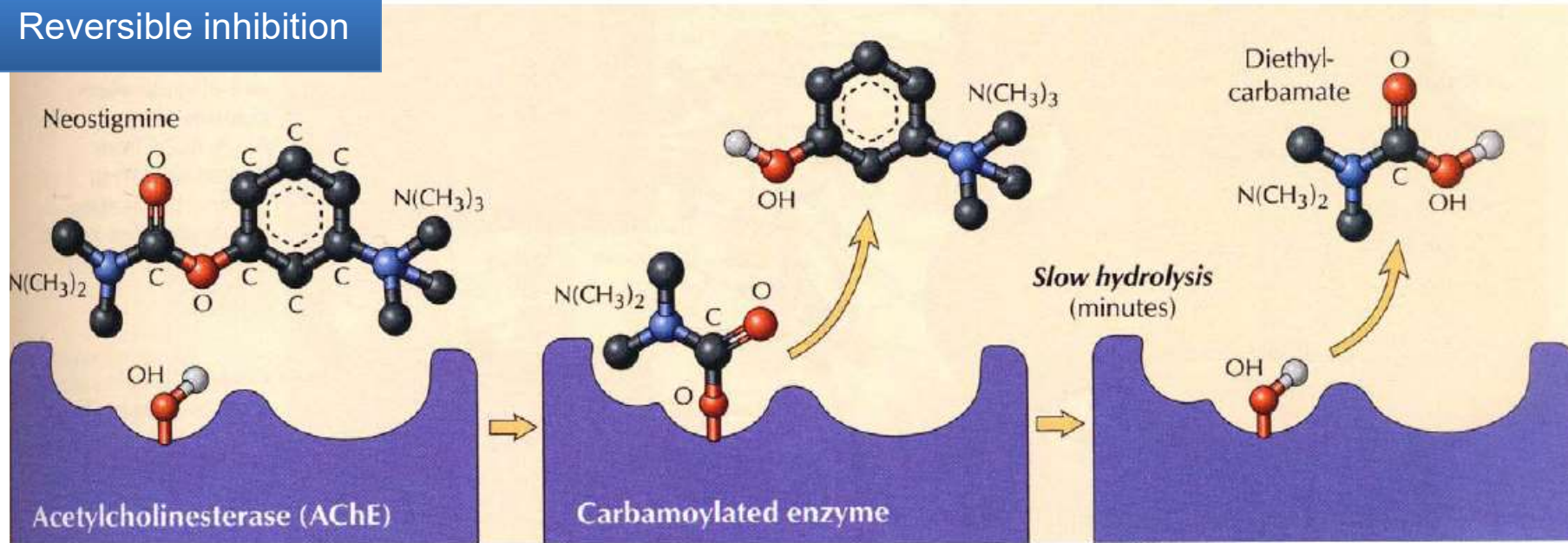
SITO ATTIVO DELLA COLINESTERASI



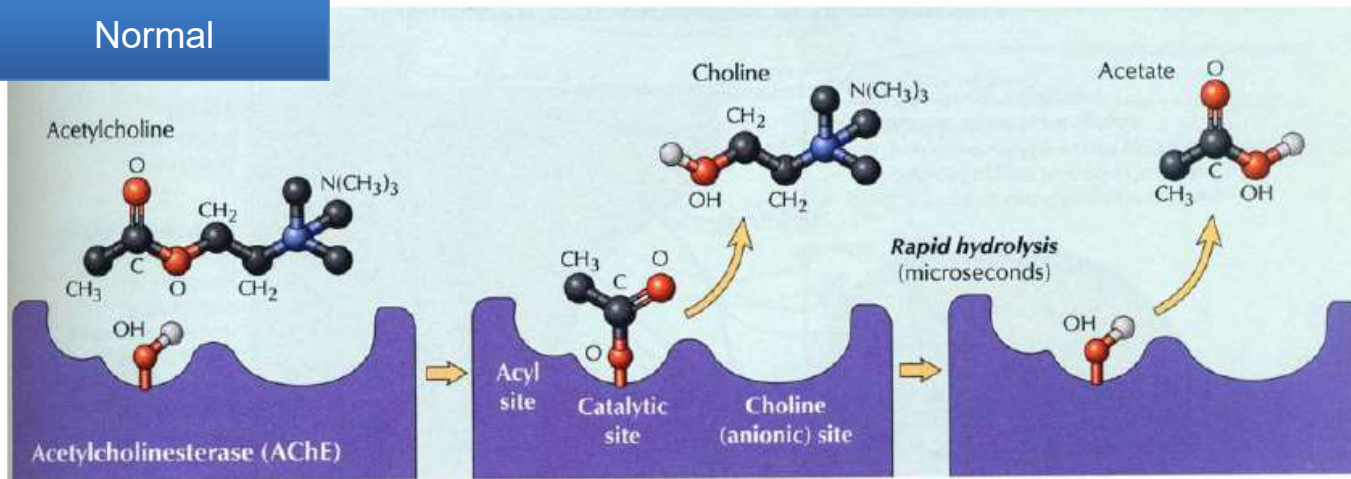
- A. Complesso enzima-acetilcolina
- B. Enzima acetilato
- C. Enzima rigenerato

(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

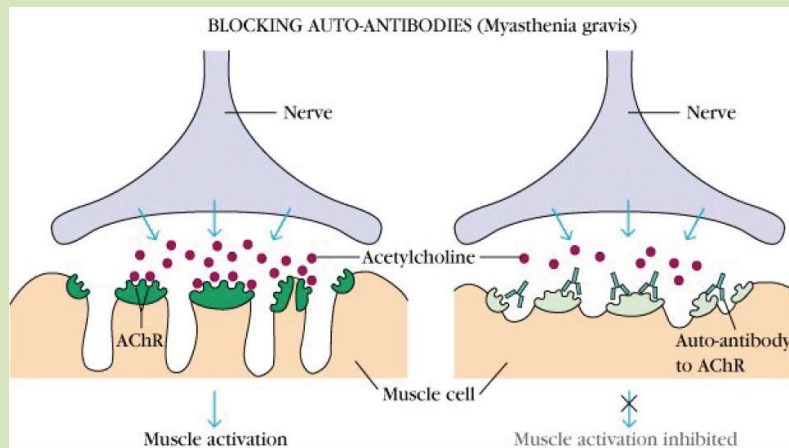
Sindrome autoimmune determinata da anticorpi specifici per il recettore dell'ACh (→ riduzione del numero dei recettori funzionanti) o le proteine MuSK (*muscle-specific tyrosine kinases*) della giunzione neuromuscolare.



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

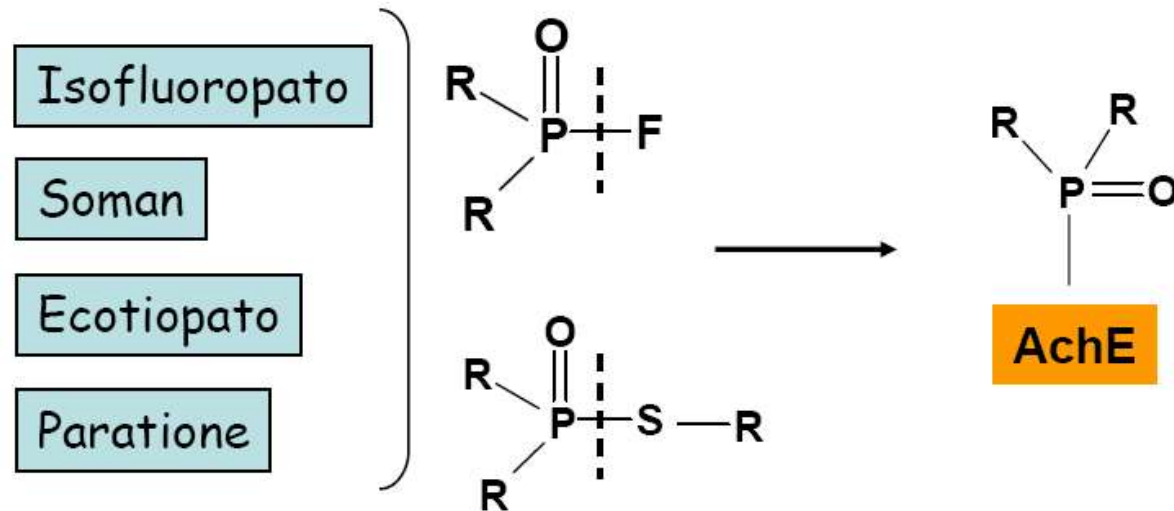
→ molto pericolosi.

Si legano in modo covalente all'AChE.

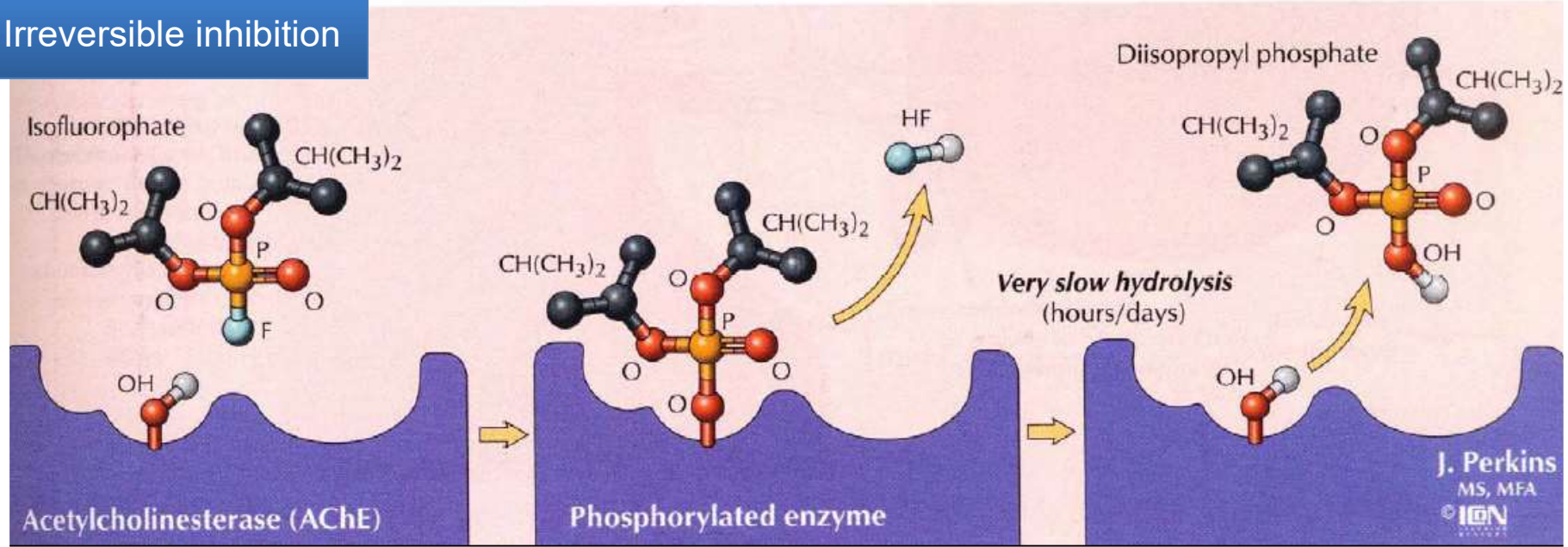
GAS NERVINI !!!



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.

Sarin

This report includes graphic content.
Viewer discretion is advised.

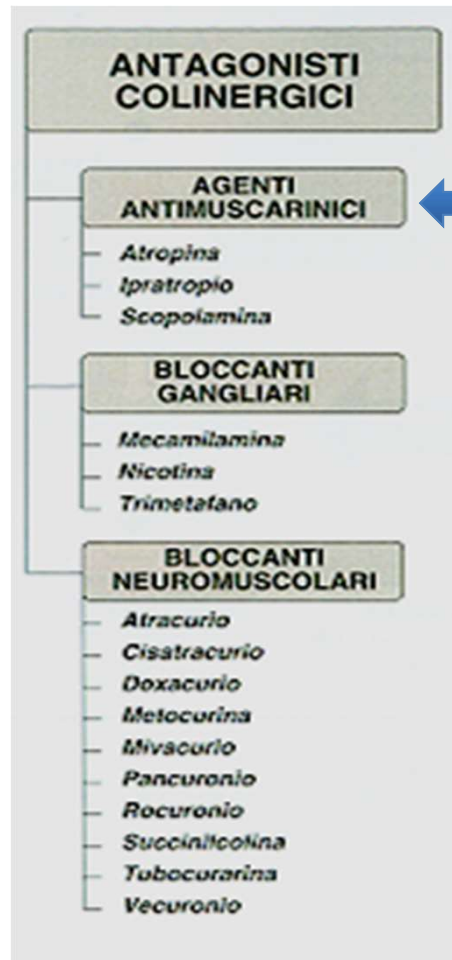
USI TERAPEUTICI DEGLI INIBITORI DELLE COLINESTERASI

| | USI | DURATA D' AZIONE APPROSSIMATIVA |
|--|--|---------------------------------|
| <i>Alcoli</i> Edrofonio | Miastenia gravis, ileo paralitico, aritmie | 5-15 minuti |
| <i>Carbammati e composti analoghi</i> 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> Ecotiopato | Glaucoma | 100 ore |

Farmacologia della sinapsi ACh

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

ANTAGONISTI COLINERGICI

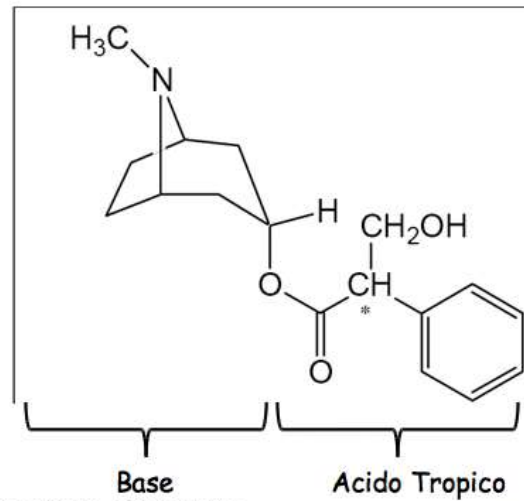


Antagonisti muscarinici: panoramica

- 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

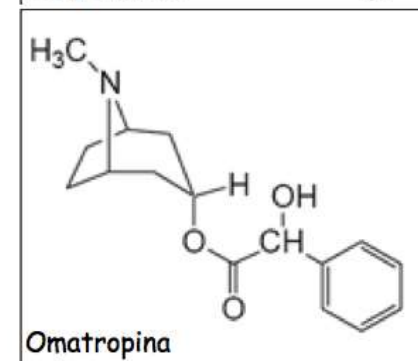
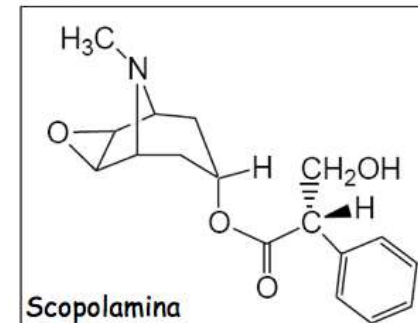


* Atomo di carbonio asimmetrico

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

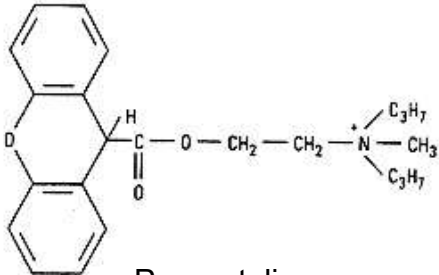
Scopolamina = 1-ioscina, molto più attiva della d-ioscina

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

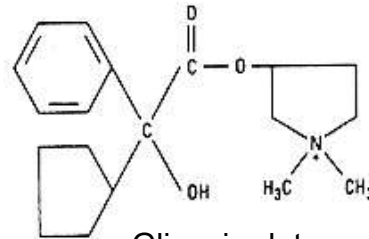


FARMACI ANTIMUSCARINICI SINTETICI E SEMISINTETICI

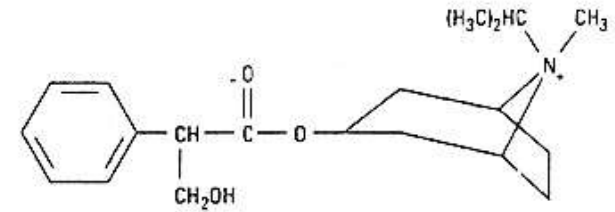
Amine quaternarie



Propantelina
(ulcera peptica, ipermotilità GI)

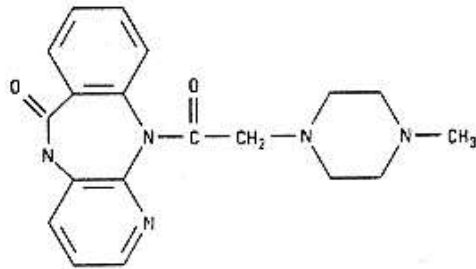


Glicopirrolato
(ulcera peptica, ipermotilità GI)

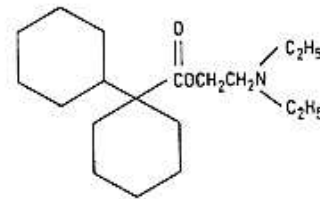


Ipratropio
(asma)

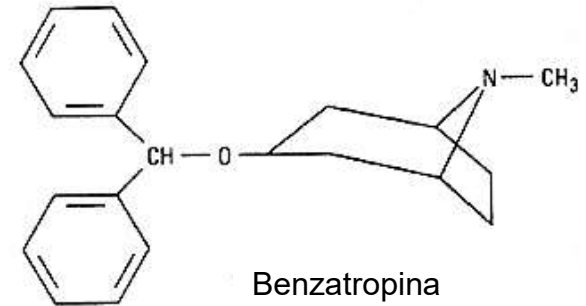
Amine terziarie



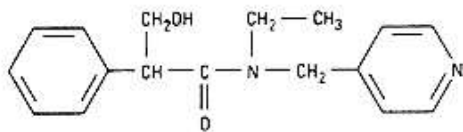
Pirenzepina
(ulcera peptica)



Diclomina
(ulcera peptica, ipermotilità GI)



Benzatropina
(Parkinson)



Tropicamide
(midriatico, cicloplegico)

FARMACOCINETICA

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

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.

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 |
| Tropicamide | 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 rallentamento della frequenza cardiaca ; modesta secchezza delle fauci ; inibizione della sudorazione |
| 1 mg | Notevole secchezza della bocca; sete; accelerazione della frequenza cardiaca ; modesta dilatazione delle pupille |
| 2 mg | Tachicardia; palpitazioni; rilevante secchezza della bocca; midriasi; lieve offuscamento della visione vicina |
| 5 mg | Intensificazione di tutti i precedenti sintomi, disturbi del linguaggio ; difficoltà nella deglutizione; irrequietezza e stanchezza ; cefalea; cute secca e calda; difficoltà nella minzione ; riduzione della peristalsi intestinale |
| 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; allucinazioni e delirio ; coma . |

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 inalazioni 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-H₂ e anti-5HT

PROFILO FARMACOCINETICO DELLA PIRENZEPINA

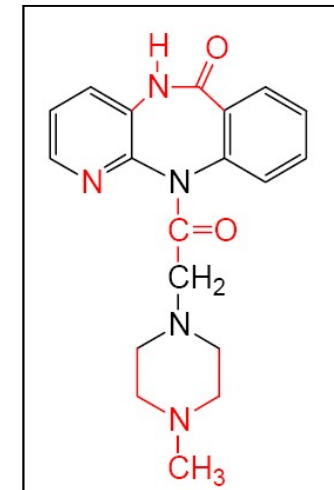
Assorbimento per os ≈ 25%. Non metabolizzata

V_d ≈ 14 litri

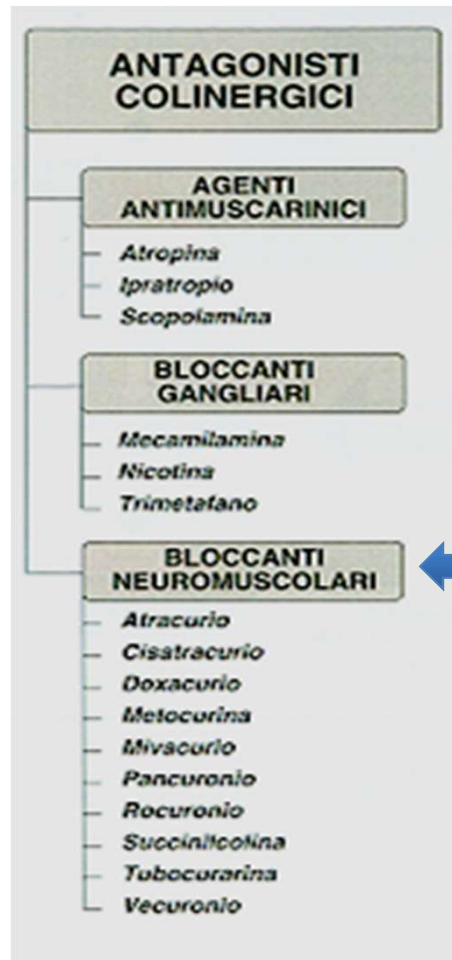
Legame alle proteine plasmatiche ≈ 10%

Eliminazione: 50% renale 50% epatica

T/2 ≈ 10 h



ANTAGONISTI COLINERGICI



Bloccanti neuromuscolari: panoramica

- 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, β -eritroidina.
- Molecole massicce e rigide, competono con l'ACh per il recettore nicotinico.
- **Depolarizzanti**: succinilcolina, decametonio.
- Struttura più flessibile che permette la rotazione libera del legame.
- Si legano al recettore nicotinico, 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).

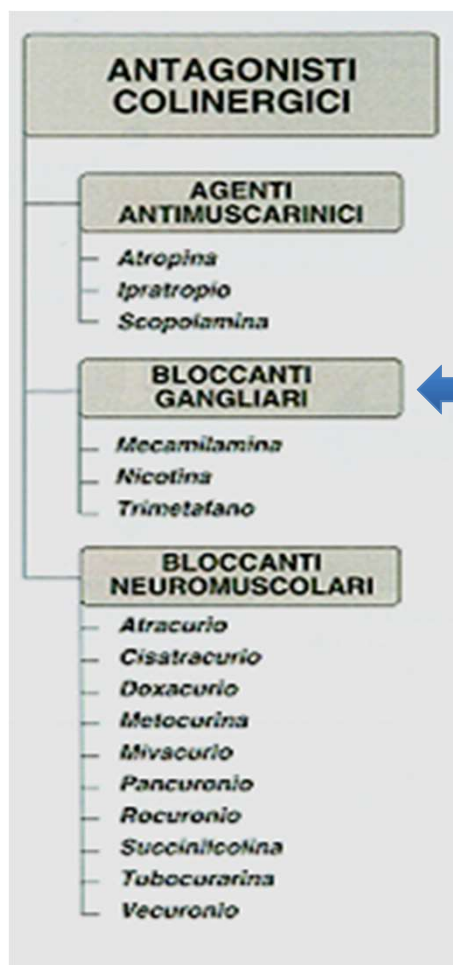
USI TERAPEUTICI

- **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



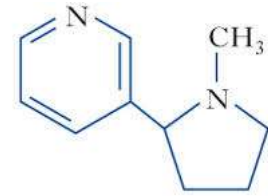
Stimolanti gangliari

- 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 α-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 (α-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 | | |
| | α ₁ | Fenilefrina | Simpatico |
| | α ₂ | Clonidina | Simpatico (periferico); riduzione dell'output simpatico (CNS) |
| | β _{1,2} | Isoproterenol | Adrenergico non β-selettivo |
| | β ₁ β 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 _M nicotinico, N _N | Atropina Tubocurarina Trimetafano | Blocco muscarinico Blocco neuromuscolare Blocco dei gangli |
| | Adrenergico α β _{1,2} β ₁ | 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. |