

16. V. G. LONGO. — Antagonismo e sinergismo fra eserina e curari naturali e di sintesi.

Riassunto. — L'A. espone i risultati ottenuti studiando l'azione dell'eserina su vari tipi di farmaci ad azione curarizzante.

I risultati ottenuti con due nuovi curari di sintesi: il 302 I. S. e il 362 I. S. sono particolarmente interessanti perchè la loro attività viene aumentata dall'eserina.

L'eserina che ha un'azione anticolinesterasica inibisce anche la distruzione nell'organismo di questi prodotti che contengono nella loro molecola una funzione estere, prolungando e potenziando così la paralisi curarica.

Résumé. — L'A. expose les résultats obtenus en étudiant l'action de l'ésérine sur les différents types de médicaments ayant une action curarisante.

Les résultats obtenus avec deux nouveaux curares de synthèse: le 302 I. S. et le 362 I. S. sont particulièrement intéressants parce que leur activité est augmentée par l'ésérine.

L'ésérine, qui a une action anticholinestérasique, inhibe aussi la destruction dans l'organisme de ces produits qui contiennent dans leur molécule une fonction ester, en prolongeant ainsi la paralysie curarique.

Summary. — The results obtained while studying the action of eserine on the different types of compounds having a curarising action have been described.

The results obtained with two new synthetic curares, 302 I. S. and 362 I. S. are particularly interesting because their activity is augmented by eserine.

Eserine, which has an action like anticholinesterase, inhibits also the destruction in the organism of those products which contain in their molecule an ester group, prolonging at the same time curare-paralysis.

Zusammenfassung. — Der Autor berichtet über die Resultate, die er beim Studium der Wirkung des Eserins auf verschiedene Produkte mit Curarewirkung erhielt.

Die Ergebnisse bei zwei neuen synthetischen Curare 302 I. S. und 362 I. S. sind besonders interessant, weil ihre Wirksamkeit durch das Eserin erhöht wird.

Das Eserin, das als Anticholinesterase wirkt, hindert im Organismus auch die Zerstörung dieser Produkte, welche in ihrem Molekül eine Esterfunktion besitzen und verlängert und verstärkt so die Curarelähmung.

L' eserina rappresenta presso i mammiferi l'antagonista più efficace dell'intossicazione curarica.

Il fenomeno fu scoperto da Pal ⁽¹⁾ nel 1900 e studiato in seguito molto accuratamente da Rothberger ⁽²⁾. L'antagonismo si esercita al livello delle placche neuromuscolari ed è reciproco, nel senso che il curaro protegge l'animale dagli effetti dell'eserina sui muscoli striati.

Questo antagonismo fu più volte riconfermato da molti autori: Ikeda ⁽³⁾, Jacobsohn ⁽⁴⁾.

In vista della possibilità che nelle droghe usate fino adesso potessero essere presenti anche sostanze anticolinesterasiche, più recentemente è stato studiato l'antagonismo tra l'eserina ed un derivato purificato del curaro, la d-tubocurarina.

Koppanyi e Vivino ⁽⁵⁾ hanno studiato sul coniglio l'azione antagonista tra la tubocurarina e l'eserina. Essi hanno trovato che l'eserina protegge gli animali dagli effetti della tubocurarina, infatti una dose di 0,1 mg/kg di eserina riesce ad annullare la paralisi e la susseguente morte di conigli trattati con una dose e mezzo di unità head-drop. La tiramina (2,5 mg/kg) e l'efedrina (2,5 mg/kg) da sole non presentano nessun antagonismo, mentre associate all'eserina riescono a difendere il coniglio dal doppio della dose head-drop.

Le stesse dosi di eserina date dopo 1½ unità head-drop di tubocurarina quando era già insorta la paralisi, riuscivano ad annullarne gli effetti in pochi minuti.

Chase, Schmidt e Bhattacharya ⁽⁶⁾ si sono interessati ancor più recentemente dello stesso argomento. Essi hanno trovato una dose head-drop che varia da 0,17 a 0,19 mg/kg. Nei conigli trattati un minuto prima con dosi variabili di eserina da 0,05 a 0,25 mg/kg la dose head drop sale a 0,49 mg/kg.

Anche Everett ⁽⁷⁾ si è occupato dell'antagonismo eserina-tubocurarina. Egli ha notato che l'antagonismo si rivela meglio somministrando prima eserina e poi curaro; infatti mentre l'eserina è senza efficacia se data dopo 0,3 mg/kg di tubocurarina, impedisce la paralisi respiratoria se somministrata prima.

Anche in vitro si può mettere in evidenza un antagonismo tra ese-

(1) J. PAL, *Centralbl. Physiol.*, 14, 255 (1900).

(2) J. C. ROTHBERGER, *Arch. ges. Physiol.*, 87, 117 (1901).

(3) Y. IKEDA, *J. Physiol.*, 50, 217 (1915-16).

(4) D. JACOBSON e G. KAHLSON, *Skand. Arch. Physiol.*, 79, 27 (1938).

(5) T. KOPPANYI e A. C. VIVINO, *Science*, 100, 474 (1944).

(6) H. F. CHASE, J. L. SCHMIDT e B. K. BHATTACHARYA, *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 91, 236 (1947).

(7) G. M. EVERETT, *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 92, 236 (1948).

rina (e anticolinesterasici) e curaro. In un lavoro di Bülbring e Chou ⁽⁸⁾ si mette in evidenza questo antagonismo con la preparazione frenico-diaframma di ratto. Tanto maggiore è l'azione quanto più attivo è il potere anticolinesterasico.

Heymans ⁽⁹⁾ ha dimostrato un antagonismo tra tubocurarina e prostigmina che però non attribuisce ad una azione anticolinesterasica.

Ma l'azione antagonista eserina-curaro è un fenomeno generale: si rivela da una parte con altri anticolinesterasici e dall'altra con altri prodotti curarizzanti in modo che quest'effetto antagonista costituisce quasi un carattere generale dei prodotti del gruppo.

Aeschlimann ⁽¹⁰⁾ mise in rilievo che la prostigmina aveva la stessa azione dell'eserina sul curaro. Chase, Schmidt e Bhattacharya hanno avuto risultati analoghi a quelli ottenuti con l'eserina usando la prostigmina e si sono inoltre occupati dell'azione anticolinesterasica del diisopropilfluorofosfato (DFP).

La somministrazione di DFP fa aumentare la dose head-drop del 200% e la sua azione si protrae per più giorni decrescendo lentamente in rapporto con la rigenerazione nel sangue della colinesterasi.

Everett e Koppany e Vivino hanno usato la prostigmina con gli stessi risultati ottenuti con l'eserina.

D'altra parte anche gli alcaloidi dell'Eritrina, la β -diidroeritroidina e il clorometilato di chinina presentano netto questo antagonismo con l'eserina e la prostigmina ben studiato da Unna e Greslin ⁽¹¹⁾.

Essendo il curaro con l'intocostrin prima e con la tubocurarina poi entrato nella pratica clinica, molti chirurghi (Cullen, Griffith) consigliano di tenere a portata di mano una fiala di prostigmina, benchè essi confermino di non averla quasi mai usata sia per la cautela con cui è somministrata la droga, sia anche perchè i pazienti erano tutti in respirazione controllata.

PARTE SPERIMENTALE

In questo lavoro ci siamo proposti di studiare il comportamento rispetto all'eserina di alcune sostanze di tipo molto diverso:

- 1) d-tubocurarina;
- 2) β -diidroeritroidina;
- 3) 2559 F., Triiodoetilato di 1,2,3-tri-(β -dietilamminoetossi)-benzolo ⁽¹²⁾;

⁽⁸⁾ E. BULBRING e T. C. CHOU, Brit. Journal Pharmacol. and Chemoth., 2, 1 (1947).

⁽⁹⁾ C. HEYMANS, Experientia, 2, 453 (1946).

⁽¹⁰⁾ J. A. AESCHLIMANN e M. REINERT, J. of Pharmacol., 43, 413 (1931).

⁽¹¹⁾ K. UNNA e S. G. GRESLIN, J. of Pharmacol., 80, 39 (1948).

⁽¹²⁾ D. BOVET, F. DEPIERRE e Y. LESTRANGE, C. R. Ac. Sc., 225, 74 (1947).

4) 347 I. S., Bisiodoetilato dell'1,4,-bis-(β -dietilamminoetil)-benzolo ⁽¹³⁾;

5) 302 I. S., Bisiodoetilato dell'1,4-bis-(carbossi- β -dietilamminoetil)-benzolo ⁽¹³⁾;

6) 362 I. S. (Bisiodoetilato di succinato di dimetilamminoetile) ⁽¹⁴⁾.

Tecnica. — Abbiamo sempre lavorato nelle stesse condizioni sperimentali usando quattro conigli per ciascuna dose. Nel coniglio normale è stata presa la dose head-drop come criterio dell'azione curarizzante ed è stata determinata pure la dose mortale (DL_{50}).

In tutte le prove l'azione dell'eserina è marcata e le risposte sono costanti e perciò non è stato necessario usare un gran numero di animali.

I risultati sono schematizzati nelle figure ed inoltre sono state riassunte nella tabella le variazioni % della dose head-drop e della dose mortale dovute al trattamento preliminare con eserina che è stata iniettata per via endovenosa in ragione di 0,1 mg/kg 10 minuti prima della iniezione di curaro.

EFFETTO DELL'ESERINA SULLA CURARIZZAZIONE PROVOCATA
DA CURARI NATURALI E DI SINTESI

Coniglio - Via endov. Mg/Kg	Dose 50 % Head-Drop			Dose 50 % mortale		
	Normali	Dopo Eserina	Variazioni %	Normali	Dopo Eserina	Variazioni %
d-Tubocurarina. . .	0,18	0,30	+ 60	0,20	0,40	+ 100
β -diidroeritroidina. .	2	9	+ 350	3	12	+ 300
2559 F.	0,45	0,60	+ 30	0,5	0,9	+ 80
347 I.S.	3	4	+ 30	4	5	+ 20
302 I.S.	3	2	— 30	4	3	— 25
362 I.S.	0,8	0,4	— 50	1,5	0,8	— 50

2559 F. = Triiodoetilato dell'1,2,3tri(β dietilamminoetossi) benzolo.

347 I.S. = Bisiodoetilato dell'1,4 bis (β dietilamminoetil) benzolo.

302 I.S. = Bisiodoetilato di 1,4 bis (carbossi β dietilamminoetil) benzolo.

362 I.S. = Bisiodoetilato di succinato di dimetilamminoetile.

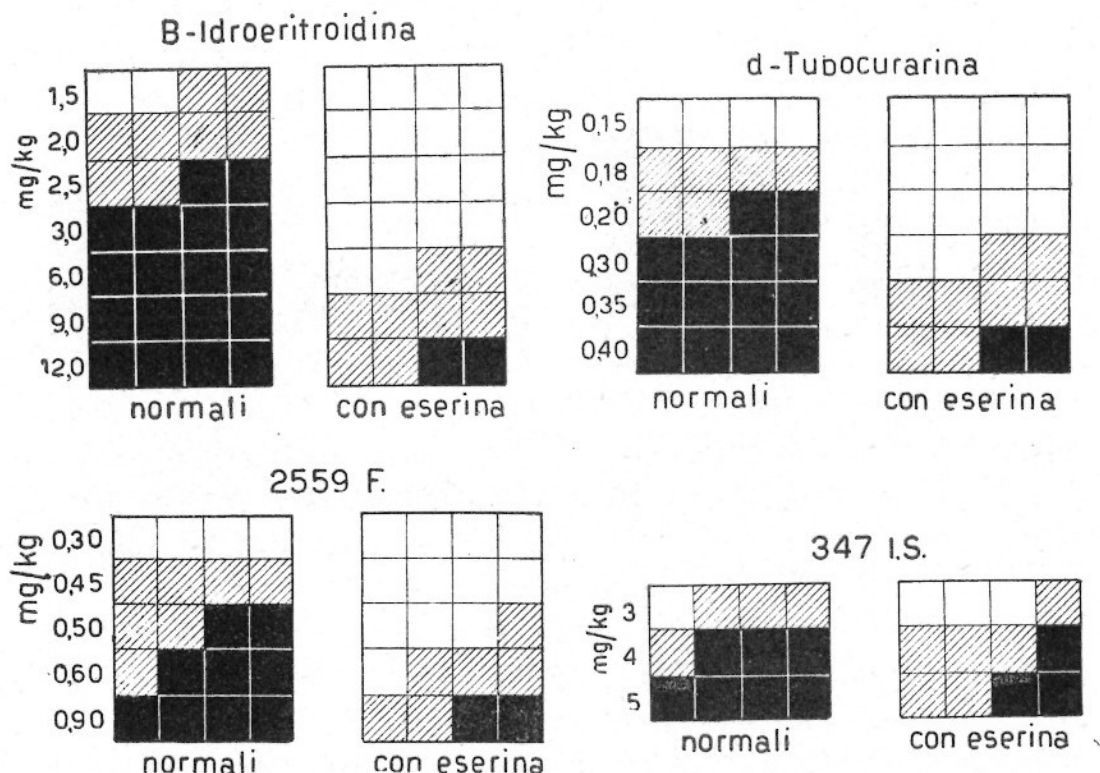
Le nostre esperienze, se da una parte hanno confermato i risultati ottenuti da altri autori, dall'altro hanno portato un contributo originale mettendo in risalto il particolare comportamento di fronte all'eserina di alcuni curari di sintesi.

Infatti, in base ai risultati ottenuti, noi possiamo dividere le sostanze in due gruppi:

⁽¹³⁾ D. BOVET, F. BOVET NITTI, S. GUARINO e V. G. LONGO, questi Rendiconti.

⁽¹⁴⁾ D. BOVET, F. BOVET-NITTI, S. GUARINO, M. MAROTTA e V. G. LONGO, questi Rendiconti.

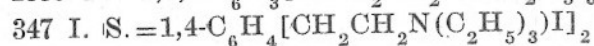
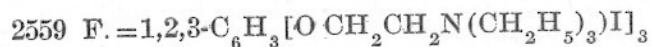
- 1) Sostanze verso le quali l'eserina manifesta una netta azione antagonista: d-tubocurarina, β -diidroeritroidina, 2559 F. e 347 I. S. (fig. 1);
- 2) Sostanze la cui azione curarizzante è esaltata dall'eserina: 302 I. S., 362 I. S. (fig. 2).



Quadrato nero = morte; Quadrato grigio = head-drop; Quadrato bianco = nessun sintomo.

FIGURA 1.

Si troveranno qui riassunti i risultati ottenuti sul coniglio studiando l'azione dell'eserina su dei curari. Ogni quadratino rappresenta un coniglio. Ogni dose di prodotto viene iniettata su lotti di quattro conigli. I numeri a sinistra rappresentano la dose di prodotto iniettata (mg/kg) nella vena marginale dell'orecchio. 10 minuti prima di somministrare il prodotto curarizzante, il coniglio viene trattato con una dose di eserina di 0,1 mg/kg endovena. Come si può vedere chiaramente l'eserina esercita più o meno marcata la sua azione antagonista nei riguardi di alcuni curari naturali e di sintesi



La grande differenza che si osserva tra tubocurarina (variazioni 60%) e β -diidroeritroidina (variazioni 30%) è forse dovuta alla diversa affinità di questi due curari naturali per i ricettori e di cui si possono notare anche le differenze studiandone la durata dell'azione.

Il 2559 F. la cui durata di azione è all'incirca come quella della d-tubocurarina, presenta anch'esso una variazione del 30% nella dose head-drop e dell'80% nella dose mortale nei conigli trattati con eserina, antagonismo che era già stato messo in evidenza da Bovet e coll. Anche per il

essendo meno marcato, permette di classificare questo prodotto nel primo gruppo.

L'eserina invece esalta in modo evidente l'azione curarica di due altri prodotti: il 302 I. S. e il 362 I. S.

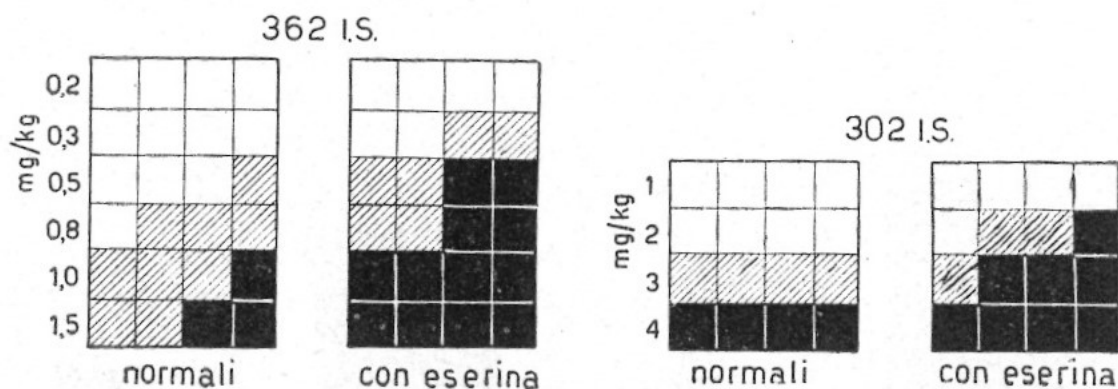
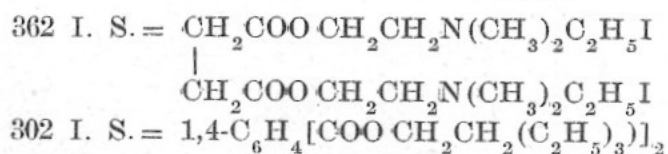


FIGURA 2.

Al contrario dell'effetto sinergico, illustrato nella figura 1, qui si nota che l'eserina potenzia l'effetto di due curari di sintesi, contenenti nella molecola una funzione estere



Gli esempi portati di un sinergismo tra un curaro e l'eserina sono le prime osservazioni del genere e a prima vista possono sembrare una cosa paradossale. In realtà, siccome si tratta di prodotti la cui funzione estere è facilmente idrolizzabile dalle esterasi dell'organismo come si può dimostrare in vitro e come lo dimostra anche la durata dell'azione, ci si trova in un caso in cui l'eserina esercita simultaneamente due azioni: una decurarizzante, rallentando la velocità della idrolisi dell'acetilcolina al livello della placca neuromuscolare; l'altra invece prolungante la curarizzazione ritardando l'idrolisi egualmente dovuta all'esterasi, della molecola stessa dei curari.

CONCLUSIONI

Lo studio comparativo che è stato fatto tra vari prodotti curarizzanti naturali e di sintesi, oltre a confermare le qualità antagoniste dell'eserina e degli altri anticolinesterasici rispetto ad alcuni curari, ha messo in luce un sinergismo tra alcune sostanze aventi azione curarica e l'eserina. Fatto che possiamo facilmente spiegarci dato che questi prodotti contengono una funzione estere che facilmente viene idrolizzata dall'esterasi presente nell'organismo, esterasi la cui distruzione viene ritardata dall'eserina che viene così a prolungare l'azione curarizzante.