

Parasimpatolitici i drugi spazmolitici

Zorc, Branka; Šoronda, Sanja

Source / Izvornik: **Farmaceutski glasnik, 1999, 55, 281 - 290**

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:249084>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-12**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



Parasimpatolitici i drugi spazmolitici

BRANKA ZORC i SANJA ŠORONDA

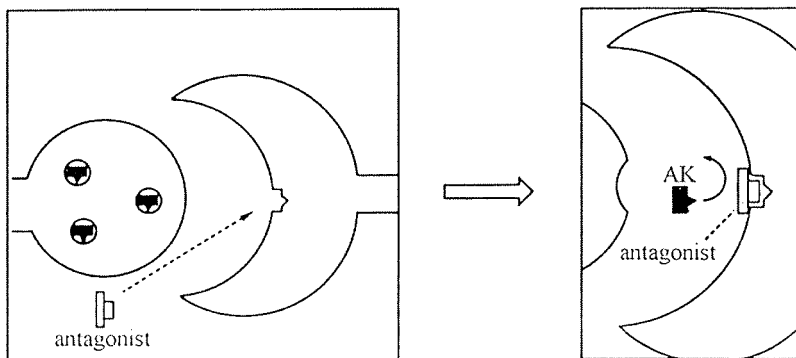
Farmaceutsko-biokemijski fakultet Sveučilišta u Zagrebu,
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb

Parasimpatolitici

Parasimpatolitici ili antikolinergici su tvari koje inhibiraju parasimpatikus. Prema načinu djelovanja razlikujemo neposredne i posredne parasimpatolitike. Najznačajniji među neposrednim parasimpatolicima su antagonisti muskarinskih receptora ili neurotropni spazmolitici koji blokiraju neuroefektorne veze (1). Osim njih postoje i muskulotropni spazmolitici, koji opuštaju glatke mišiće neovisno o autonomnoj inervaciji (nisu parasimpatolitici) i neuromuskulotropni spazmolitici koji djeluju na oba načina. Antagonisti nikotinskih receptora se mogu podijeliti na antagoniste u ganglijima (ganglioblokatori) i antagoniste u neuromuskularnim sinapsama (miorelaksansi). Postoje i posredni parasimpatolitici koji sprečavaju oslobađanje acetilkolina ili njegovu sintezu, ali nemaju terapijsko značenje (2).

Neurotropni spazmolitici

Neurotropni spazmolitici su antagonisti muskarinskih kolinergičkih receptora. To znači da se vežu na muskarinske receptore, ali ih ne aktiviraju (3). Na taj način je pristup prirodnog neurotransmitora acetilkolina onemogućen pa je učinak na organizam isti kao da ga nema dovoljno (Slika 1).



Slika 1. Djelovanje antagonista muskarinskih kolinergičkih receptora (AK = acetilkolin)

Neurotropni spazmolitici utječu na prijenos impulsa na glatke mišiće i na žlijezde. Periferni učinci ljekovitih tvari iz ove skupine uključuju:

- ubrzan rad srca,
- redukciju salivacije, znojenja i sekrecije u drugim dijelovima tijela (gastroičke, intestinalne, nazalne, bronhijalne i lakrimalne sekrecije),
- opuštanje glatke muskulature,
- dilataciju pupile, paralizu akomodacije oka, fotofobiju i povećanje intraokularnog tlaka.

Centralni učinci uključuju stimulaciju produljene moždine i viših cerebralnih centara što ima za posljedicu blagu stimulaciju vagusa i respiracije te depresiju određenih motoričkih funkcija. Kvarterne amonijeve soli kao potpuno ionizirani spojevi ne mogu prijeći krvno-moždanu barijeru pa djeluju samo periferno. Kvalitativno djelovanje antikolinergika je slično, ali se ipak razlikuju kvantitativno i po selektivnosti. Razlikujemo tri skupine parasimpatolitika. Prva skupina prvenstveno reducira sekreciju žlijezda i ima spazmolitički učinak na gastrointestinalni trakt, druga ima depresivni učinak na tremor i pojačanu salivaciju kod Parkinsonove bolesti, a treća skupina ima najizraženiji midrijatski i cikloplegički učinak na oko. Antikolinergički lijekovi se klinički upotrebljavaju:

- za »isključivanje« gastrointestinalnog i urinarnog trakta tijekom operacije,
- u pripremi pacijenta za narkozu (reduciranje sluzi u dišnim putovima i sline),
- kod spazama želučano-crijevnog i urinarnog trakta, spazama žučovoda i kod dismenoreje,
- u okulističkim pregledima,
- u terapiji peptičkog ulkusa i Parkinsonove bolesti,
- za supresiju parasimpatomimetičkog neželjenog učinka morfina,
- za smanjenje nuzdjelovanja inhibitora acetilkolinesteraze,
- u terapiji miastenije gravis,
- kao antidoti kod trovanja organofosfornim spojevima (2).

Parasimpatolitici s tercijarnim dušikovim atomom dobro se apsorbiraju nakon peroralne primjene, a kvarterne amonijske soli loše, pa se uglavnom primjenjuju parenteralno.

Prema kemijskoj strukturi neurotropne spazmolitike možemo podijeliti na tropa alkaloide (alkaloidi Belladonne) i srodne spojeve te spojeve različite kemijske građe (3).

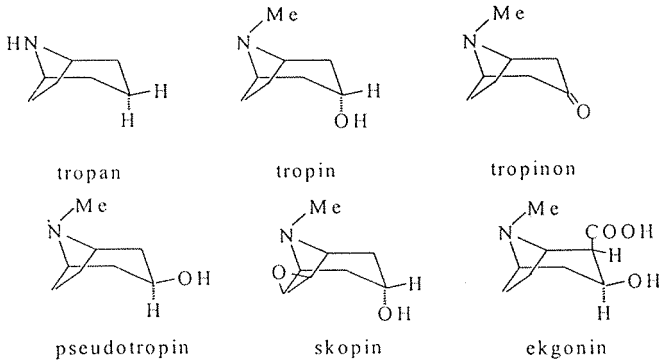
a) Tropa alkaloidi i srodni spojevi

Osnovni skelet svih tropa alkaloida je biciklički sustav tropan (pirolidinski i piperidinski prsten). U prirodi se nalaze samo derivati tropana i to esteri alkohola tropina, skopina i hidrosikiseline ekgonina (Slika 2).

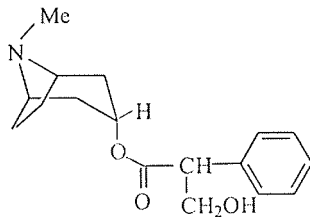
Atropin je alkaloid iz biljaka porodice *Solanaceae*, a najviše ga ima u velebilju (*Atropa belladonna* L.) (Slika 3). Nekada su ga upotrebljavale žene u Italiji za uljepšavanje (širenje zjenica) pa odatle potječe i naziv biljke (*bella*

donna na talijanskom znači lijepa žena). Atropin je ester tropina i tropa kiseline. U biljci dolazi samo jedan enantiomer koji se naziva S(-)-hiosciamin. Budući da je kiralni centar u blizini karbonilne skupine, vrlo lako dolazi do racemizacije (već pri izolaciji).

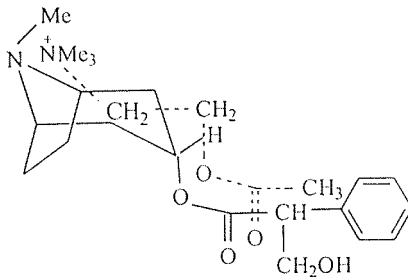
Za djelovanje atropina i sličnih spojeva bitan je bazičan atom dušika (koji je protoniran pri vezanju na receptor) i esterska skupina na sličnoj udaljenosti kao kod acetilkolina (Slika 4). Molekula atropina je znatno veća od acetilkolina te se veže na receptor za acetilkolin i na vezna mjesta izvan njega. Zbog toga njegovo vezanje ne uzrokuje iste konformacijske promjene na receptoru.



Slika 2. Temeljne strukture tropa alkaloida



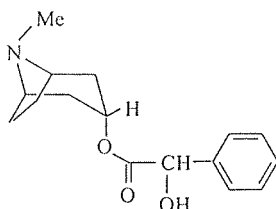
Slika 3. Atropin



Slika 4. Sličnost atropina s acetilkolinom

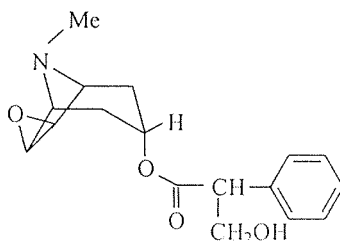
Osim na periferni živčani sustav, atropin djeluje i na SŽS (stimulativno i depresivno, ovisno o dozi). Smanjuje tremor i mišićnu rigidnost, poboljšava govor i pojačava rad srca. Djeluje i kao antiemetik i midrijatik. Nuzdjelovanja atropina i drugih antikolinergika uključuju osjećaj žeđi i suhoće u ustima, teškoće pri gutanju, dilataciju pupile i probleme s akomodacijom te povećan intraokularni tlak. Toksične doze uzrokuju tahikardiju, ubranu respiraciju, hiperpireksiju, konfuziju, uzbuđenost i halucinacije koje prelaze u delirij. Još veće doze uzrokuju depresiju SŽS-a, duboku komu i respiratornu depresiju.

Homatropin je ester tropina i bademove kiseline (Slika 5). Djeluje kao midrijatik, ali slabije i kraće od atropina.



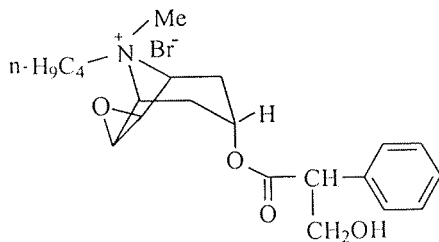
Slika 5. Homatropin

Skopolamin (hioscin) je epoksidirani hiosciamin. Ester je skopina i tropa kiseline (Slika 6). Najviše ga ima u bijelom buni (*Scopolia carniolica* Jaceq.), crnoj buni (*Hyoscyamus niger* L.) te u kužnjaku (*Datura stramonium* L.), mandragori (*Mandragora officinarum* L.) i velebilju. Jači je midrijatik od atropina i jače smanjuje sekreciju žlijezda, ali je slabiji spazmolitik i ne utječe na srčanu frekvenciju (ili je blago smanjuje). U visokim dozama, kao i atropin, ima halucinogeno djelovanje, a oba su upotrebljavale vračare u svojim čarobnim napicima. Ipak, njegovo djelovanje na SŽS razlikuje se od djelovanja atropina – uzrokuje depresiju korteksa, posebno motoričkog područja i djeluje snažno hipnotski (4).



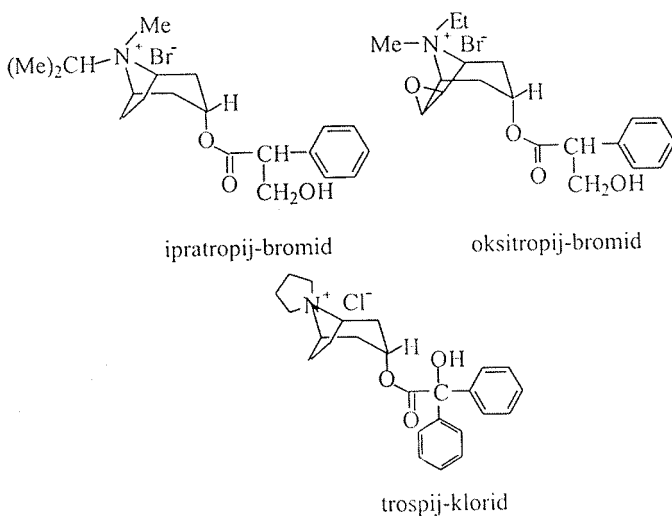
Slika 6. Skopolamin

Kao spazmolitik se upotrebljava i polusintetski derivat skopolamina, **N-butilskopolamin-bromid** (Slika 7).



Slika 7. *N*-butilskopolamin-bromid

Ostali značajniji strukturni analozi atropina su **ipratropij-bromid** i **oksitropij-bromid**, koji se upotrebljavaju kod bronhalne astme i drugih opstruktivskih oboljenja dišnih puteva, **tropsij-klorid**, **tropin-benzilat** i **tropikamid** (Slike 8 i 9) (2). Tropikamid je npr. pogodniji za pretrage u okulistici od samog atropina, jer djeluje brže i kraće.

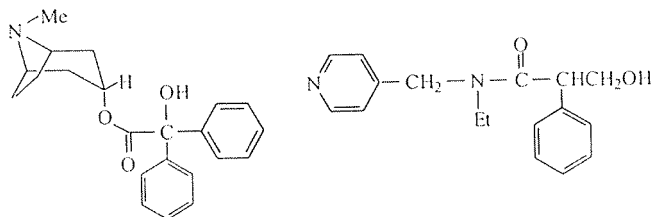


ipratropij-bromid

oksitropij-bromid

tropsij-klorid

Slika 8. *Ipratropij-bromid*, *oksitropij-bromid* i *tropsij-klorid*



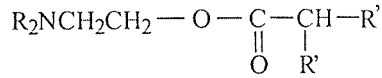
tropin-benzilat

tropikamid

Slika 9. *Tropin-benzilat* i *tropikamid*

b) Neurotropni spazmolitici različite kemijske građe

Parasimpatolitici iz ove skupine sadrže samo najbitnije dijelove molekule atropina (3). Njihovu strukturu možemo prikazati općom formulom (Slika 10).



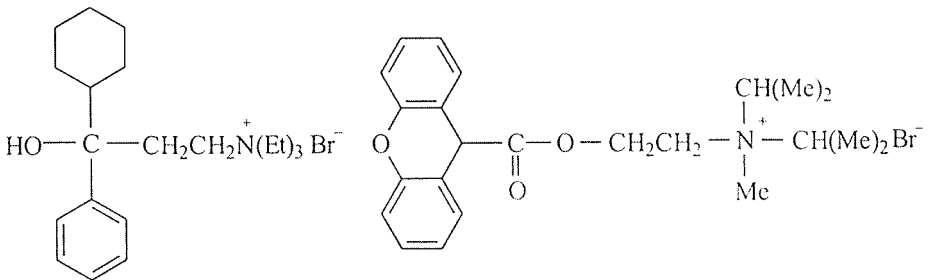
Slika 10. Opća formula sintetskih parasimpatolitika. R' = aromatski ili heteroaromatski prsten

Nakon istraživanja povezanosti strukture i djelovanja (SAR) došlo se do sljedećih zaključaka:

- alkilna skupina na dušiku smije biti veća od metilne (kod agonista ne smije),
- atom dušika može biti terciarni ili kvarterni (kod agonista kvarterni),
- dopuštene su velike acilne skupine s aromatskim ili heteroaromatskim prstenom koje moraju biti razgranate (agonist dopušta samo acetil) (3).

Iz ovoga slijedi da mora postojati drugo vezno mjesto na receptorskoj površini, odmah do veznog mjesta za acetilkolin. Ono mora biti hidrofobno, jer većina antagonista ima aromatske prstenove. Ukupan oblik acetilkolinskog veznog mjesta i dodatnog veznog mjesta mora biti u obliku slova T ili Y, što objašnjava važnost grananja u strukturi antagonista.

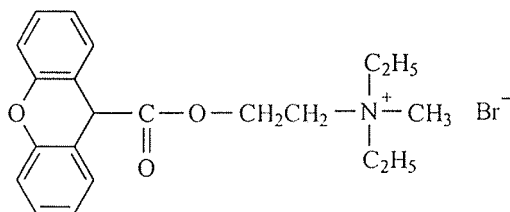
Najvažniji su predstavnici sintetskih parasimpatolitika **tridiheksetil-bromid**, **propantelinij-bromid**, **metantelinij-bromid** i **pirenzepin** (Slike 11, 12 i 13). Kvarterne amonijske soli imaju i ganglioblokatorsko djelovanje pa u većim dozama mogu uzrokovati hipotoniju. Upotrebljavaju se za opuštanje spazama gastrointestinalnog trakta, u terapiji ulkusa te rendgenskim i endoskopskim pretragama probavnog trakta.



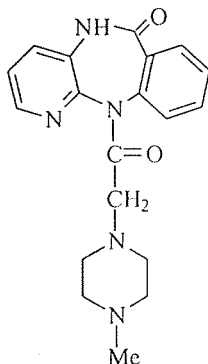
tridiheksetil-bromid

propantelinij-bromid

Slika 11. Tridiheksetil-bromid i propantelinij-bromid



Slika 12. Metantelinij-bromid



Slika 13. Pirenzepin

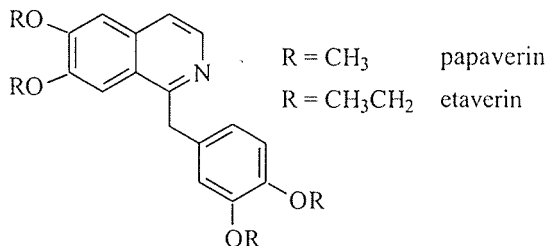
Propantelinij u strukturi sadrži cijeli acetilkolinski skelet i hidrofobni acilni bočni supstituent, zbog čega se puno čvršće veže na receptor za acetilkolin nego agonisti. Zbog toga se on, kao i drugi antagonisti kolinergičkih receptora, upotrebljava za označavanje i identifikaciju receptora na tkivnim preparatima. Upotrebljeni antagonisti su prethodno markirani radioaktivnim izotopom vodika ili ugljika tako da se po radioaktivnosti otkriva položaj receptora.

Velika razlika u kemijskim strukturama antagonista uzrokuje različitu distribuciju ljekovitih tvari u organizmu. Zbog toga se može postići selektivnije djelovanje na pojedine organe, unatoč tome što selektivnost za pojedine receptore praktički ne postoji. Iznimka je pirenzepin koji je jedini selektivni antagonist M1 receptora (na M2 receptore uopće ne djeluje), a upotrebljava se u terapiji peptičkog ulkusa.

Muskulotropni spazmolitici

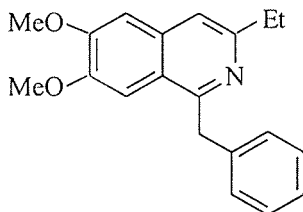
Muskulotropni spazmolitici su tvari koje opuštaju glatku muskulaturu izravnim djelovanjem na mišićno staničje. Djeluju neovisno o vegetativnoj inervaciji, što znači da nisu parasimpatolitici. Nazivaju se još i papaverinski spazmolitici po prvom i najvažnijem predstavniku (2).

Papaverin je alkaloid izokinolinske strukture (Slika 14). Ima ga u opiju, ali se uglavnom dobiva sintetski. U terapijskim dozama djeluje samo periferno. Upotrebljava se kod spazama glatke muskulature krvnih žila, bronhija, crijeva, uterusa, žučnih i mokraćnih kanala, kod arterijskih i plućnih embolija i u terapiji erektilne impotencije. Djeluje na sve glatke mišiće, naročito ako im je povećan tonus. Na srce djeluje poput kinidina (2).



Slika 14. Papaverin i etaverin

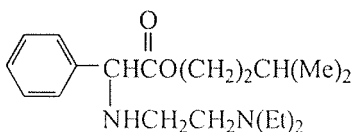
Etaverin i **moksaverin** su polusintetski strukturalni analozi papaverina (Slike 14 i 15). Slični su papaverinu po djelovanju i nuzdjelovanju.



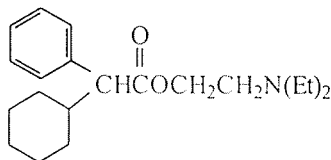
Slika 15. Moksaverin

Neuromuskulotropni spazmolitici

Djeluju izravno na glatku muskulaturu i preko autonomnog živčanog sustava pa su po farmakološkom djelovanju slični i papaverinu i atropinu. Različite su kemijske građe i ne mogu se svesti na jednu osnovnu strukturu, ali



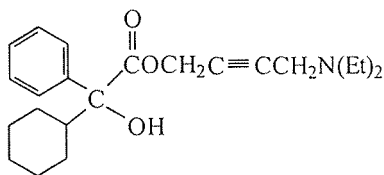
kamilofin



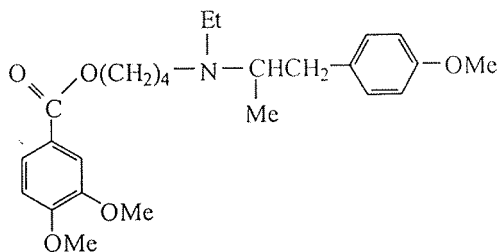
drofenin (heksahidroadifenin)

Slika 16. Kamilofin i drofenin

se može reći da su uglavnom esteri i eteri aminoalkohola. Najvažniji predstavnici iz ove skupine su **kamilofin**, **drofenin (heksahidroadiifenin)**, **oksibutinin** i **mebeverin** (Slike 16 i 17).



oksibutinin



mebeverin

Slika 17. Oksibutinina i mebeverina

Lijekovi registrirani u Hrvatskoj

Popis spazmolitika i midrijatika te nazivi registriranih lijekova u Hrvatskoj dani su u Tablici 1 (5).

Tablica 1.

Nazivi lijekovitih tvari i registriranih lijekova

Ljekovita tvar	Registrirani lijek	Uporaba
atropin-sulfat	Atropin, Atropini sulfas	midrijatik, spazmolitik
drofenin	Felinon compositum	spazmolitik
homatropin	Homatropin	midrijatik
ipratropij-bromid	Berodual &	bronhospasmolitik
mebeverin	Rudakol	spazmolitik
skopolamin-butilbromid	Buscol, Buscopan	spazmolitik
trospij-klorid	Spasmex	spazmolitik

Opaska: Pripravci koji uz navedenu lijekovitu tvar sadrže i druge aktivne sastojke označeni su znakom »&«.

Parasympatholytics and other spasmolytics

by B. Zorc and S. Šoronda

S u m m a r y – Parasympatholytics or anticholinergics are drugs which inhibit parasympathicus. Very important parasympatholytics are neurotropic spasmolytics which are antagonists of the muscarinic cholinergic receptors. They bind to the muscarinic receptors but do not switch them on so they prevent acetylcholine from exerting its usual action on the receptor cells. Their clinical effects are reduction of saliva, sweat, gastric, intestinal, nasal, bronchial and lachrymal secretions, reduction of the motility of the gastrointestinal and the urinary tracts by relaxing smooth muscles and dilatation of eye pupils. Their clinical uses are: shutting down the gastrointesti-

nal and urinary tract during surgery, ophthalmic examinations, relief of peptic ulcers and treatment of Parkinson's disease. The first muscarinic antagonists were alkaloids of the plant species *Solanaceae* (atropine, homatropine, scopolamine). Structural analogues based on atropine include a large variety of active antagonists (*N*-butylscopolamine bromide, ipratropium bromide, oxitropium bromide, trospium chloride, tropine benzylate, tropicamide). The most important parasympatholytic agents with other chemical structures are tridihexethyl bromide, propantheline chloride, metantheline bromide, and pirenzepine. Some of these drugs show partial selectivity for specific organs. This selectivity of action owes more to the distribution properties of the drug than to receptor selectivity.

Smooth muscles can be relaxed independently from autonomic innervation. Drugs which act in this way are called musculotropic spasmolytics or papaverine-like spasmolytics after the lead compound. The other drugs from this group are etaverine and moxaverine. Neurotropic-musculotropic spasmolytics include compounds similar to atropine as well as papaverine in their pharmacological properties (camylofin, drofenine, oxybutynin and mebeverine).

(Faculty of Pharmacy and Biochemistry, University of Zagreb, A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Croatia)

Literatura- References

1. B. Zorc, S. Šoronda, Farm. Glas. 55 (1999) 91.
2. E. Mutschler, H. Derendorf, Drug Actions, Basic Principles and Therapeutic Aspects, Medpharm Scientific Publishers, Stuttgart, 1995.
3. G. L. Patrick, An Introduction to Medicinal Chemistry, Oxford University Press, Oxford, 1995.
4. Martindale, The Extra Pharmacopoeia, 30th Edition (Ur. J. E. F. Reynolds), The Pharmaceutical Press, London, 1993.
5. L. Bencarić, Registar lijekova u Hrvatskoj, 42. izdanje, Udruga zdravstva Zagreb, Zagreb, 1999.

(Primljeno 09.11.1998.)