Antagonisti nikotinskih receptora

Zorc, Branka; Šoronda, Sanja

Source / Izvornik: **Farmaceutski glasnik, 1999, 55, 319 - 327**

Journal article, Published version
Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:432948

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-19**

Repository / Repozitorij:

Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb

Antagonisti nikotinskih receptora

BRANKA ZORC i SANJA ŠORONDA
Farmaceutsko-biokemijski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, A. Kovačića 1, 10000 Zagreb

Uvod

Nikotinski receptori su vrsta receptora u autonomnom živčanom sustavu na koje se veže prirodni neurotransmitor acetilkolin, a smješteni su u sinapsama (ganglijima) između dva živca u simpatikusu i parasimpatikusu i u sinapsama između motoričkog živca i poprečno-prugastog mišića (neuromuskularna veza) (1). Pomoću određenih ljekovitih tvari moguće je postići prilično selektivno antagonističko djelovanje na različito razmještene nikotinske receptore pa razlikujemo antagoniste nikotinskih receptora u ganglijama (ganglioblokatori, ganglioplegici) i antagoniste u neuromuskularnim sinapsama (miorelaksansi). Međutim, ganglioblokatori djeluju više ili manje kao miorelaksansi i obrnuto, miorelaksansi djelomice inhibiraju ganglije. Po kemijskoj strukturi ganglioblokatori su uglavnom mono- ili difunkcionalne, a miorelaksansi difunkcionalne kvarterne amonijske soli. Koje će djelovanje prevladati ovisi o udaljenosti između dva kvarterna atoma dušika. Ako je ta udaljenost 4 do 6 atoma ugljika tvar je pretežno ganglioblokator, a ako je 10 atoma ugljika prevladava miorelaksirajuće djelovanje (2).

Blokatori ganglija

Ganglioblokatori inhibiraju prijenos impulsa u ganglijima. Specifično blokiranje samo simpatičkih ili parasimpatičkih ganglija nije moguće zbog istog neurotransmitora u oba dijela autonomnog živčanog sustava. Zbog te neselektivnosti njihova je upotreba ograničena. Pretežno se upotrebljavaju za smanjenje krvnog tlaka pri većim kirurškim zahvatima (da bi se smanjilo krvarenje), za rasterećenje srca (npr. kod plućne embolije) i kratkotrajno s drugim antihipertonicima kod teških akutnih hipertonija.

Najznačajniji ganglioblokatori su **heksametonij-bromid** (Slika 1) i **tetraetil-amonij-klorid.**

$$Me_3-\overset{+}{N}-(CH_2)_6-\overset{+}{N}-Me_3 \quad 2\,Br^-$$

Slika 1. Heksametonij-bromid (Me = metil)

Zanimljivo je da njegov strukturni analog **tetrametilamonij-klorid** djeluje kao ekscitator ganglija. Sam nikotin, po kome su receptori i dobili

naziv, u malim dozama djeluje kao agonist acetilkolina (depolarizira postsinaptički živac) i stimulira izlučivanje kateholamina iz nadbubrežne žlijezde. Posljedica toga je hipotenzija, povećana sekrecija u želucu i povećani tonus gastrointestinalnog trakta. U velikim dozama djeluje kao blokator ganglija. Zbog antagonističkog djelovanja s acetilkolinom dolazi do stalne depolarizacije što uzrokuje porast pa pad krvnog tlaka. Nikotin djeluje i na SŽS te, ovisno o dozi, dovodi do tremora, respiratorne stimulacije ili respiratorne paralize. Upotrebljava se u eksperimentalnoj farmakologiji, u pripravcima za odvikavanje od pušenja (nikotinske gume za žvakanje i flasteri) i za tamanjenje štetočina (3).

Miorelaksansi

Miorelaksansi su tvari koje sprečavaju prijenos impulsa sa somatomotoričkih neurona na mišiće i tako opuštaju poprečno-prugastu muskulaturu. Taj se prijenos događa na završnoj motoričkoj ploči koja se sastoji od presinaptičkog – neuralnog i postsinaptičkog – muskularnog dijela. Između je sinaptička pukotina veličine oko 500 A kroz koju difundira acetilkolin. Na postsinaptičkoj membrani acetilkolin aktivira određene receptore i uzrokuje depolarizaciju membrane. Za vrlo kratko vrijeme neurotransmitor biva razgrađen od acetilkolinesteraze i membrana se ponovo polarizira. Za kontrakciju skeletnih mišića potrebno je učestalo slanje impulsa, tj. stalna depolarizacija i repolarizacija membrane. U protivnom dolazi do opuštanja mišića. To je bitna razlika između poprečno-prugastih i glatkih mišića (2).

Od praktičnog značenja su samo tvari koje djeluju na postganglijsku membranu u neuromuskularnoj vezi, iako se isti učinak može dobiti presinaptički s tvarima koje sprečavaju sintezu acetilkolina.

Miorelaksansi imaju sljedeću primjenu:

- za relaksaciju mišića abdomena i toraksa prije kirurških zahvata (tako se smanjuje doza općeg anestetika i povećava sigurnost),
- kod otrovanja strihninom,
- kod nekih infektivnih oboljenja (tetanus, bjesnoća).

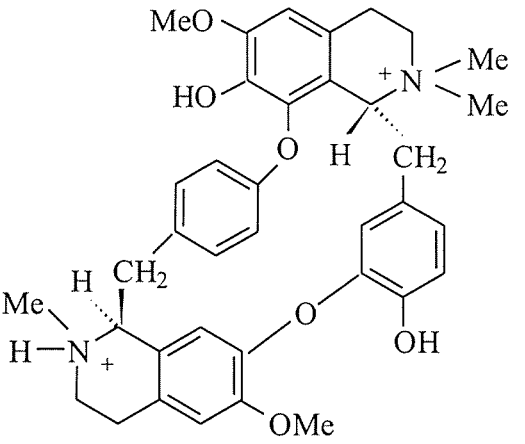
Peroralno su nedjelotvorni pa se primjenjuju isključivo parenteralno. Prilikom upotrebe postoji opasnost od predoziranja što može dovesti do respiratorne paralize. Zato se uvijek daju nakon anestetika uz mogućnost umjetnog održavanja respiracije.

Prema mehanizmu djelovanja miorelaksanse dijelimo na stabilizirajuće, depolarizirajuće, miorelaksanse dualnog djelovanja i miorelaksanse različitog mehanizma djelovanja.

a) Stabilizirajući miorelaksansi

Stabilizirajući ili nepolarizirajući miorelaksansi se kompetitivno vežu na receptore za acetilkolin na postsinaptičkoj membrani, ali ih ne aktiviraju. Zbog toga ne dolazi do depolarizacije membrane te opada mišićni tonus. Njihovo djelovanje može se poništiti primjenom posrednih parasimpatomimetika – inhibitora acetilkolinesteraze.

Tubokurarin je prirodni miorelaksans koji je poslužio kao prototip za pripravu sintetskih spojeva iz ove terapijske skupine (Slika 2). Alkaloid je izokinolinskog reda, aktivni sastojak otrova kurare iz kojeg je izoliran 1935. godine. Njegova struktura određena je puno kasnije, 1970. godine. Kurare je osušen ekstrakt biljke *Chondodendron tomentosum* Ruiz et Pav., *Menispermaceae*. Južnoamerički Indijanci koristili su otrovne strelice umočene u kurare za lov i borbu. Tubokurarin blokira prijenos impulsa sa živca na mišić, čime uzrokuje paralizu i prestanak rada srca. U malim dozama relaksira mišiće abdomena pa se upotrebljava kod pripreme pacijenta za operativni zahvat.

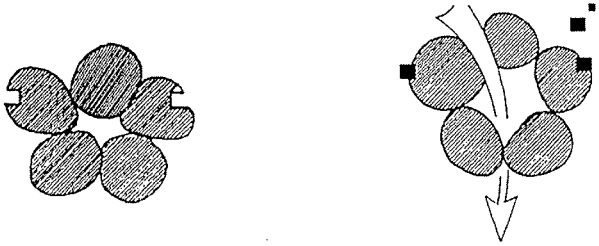


Slika 2. Tubokurarin

U strukturi tubokurarina nema za djelovanje važne esterske skupine koja je prisutna u svim agonistima i antagonistima acetilkolina. Taj nedostatak nadoknađen je s dva pozitivno nabijena atoma dušika (jedan tercijarni koji je protoniran i drugi kvarterni) koji su smješteni na udaljenosti od 1,4 nm. Kao što je već rečeno, ta udaljenost je vrlo važna za djelovanje.

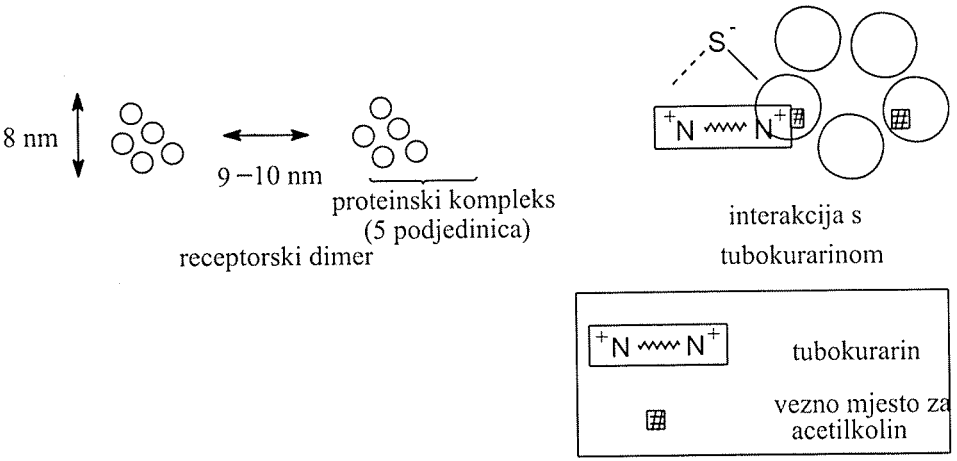
Poznato je da je nikotinski receptor proteinski dimer građen od dva jednaka kompleksa koja su udaljena 9–10 nm. Svaki kompleks sadrži pet podjedinica. Dvije α-podjedinice vezna su mjesta za acetilkolin (4). Receptor je ionski kanal u staničnoj membrani, a otvara se i postaje propustan za ulazak kationa kada se za njega veže acetilkolin ili neki drugi agonist (Slika 3). Nije posve razjašnjeno kako se tubokurarin veže na nikotinske receptore (5). Teorija da se tubokurarin jednim atomom dušika veže na jedan, a drugim atomom dušika na drugi proteinski kompleks nije se održala jer udaljenosti između atoma dušika ne odgovaraju udaljenostima između kompleksa. Zbog istih razloga nije prihvaćena ni teorija o vezanju na dva susjedna vezna mjesta unutar istog kompleksa. Najvjerojatnije se tubokurarin jednim dušikom veže na jedno anionsko vezno mjesto receptorskog kompleksa, a drugim dušikom na obližnji cisteinski ostatak koji je udaljen 0,9 do 1,2 nm (Slika 4).

Pri tome dolazi do čvrste ionske interakcije koja je dovoljno jaka da nadoknadi nedostatak esterske skupine.



inaktivna, zatvorena konformacija *aktivirana, otvorena konformacija (■ acetilkolin)*

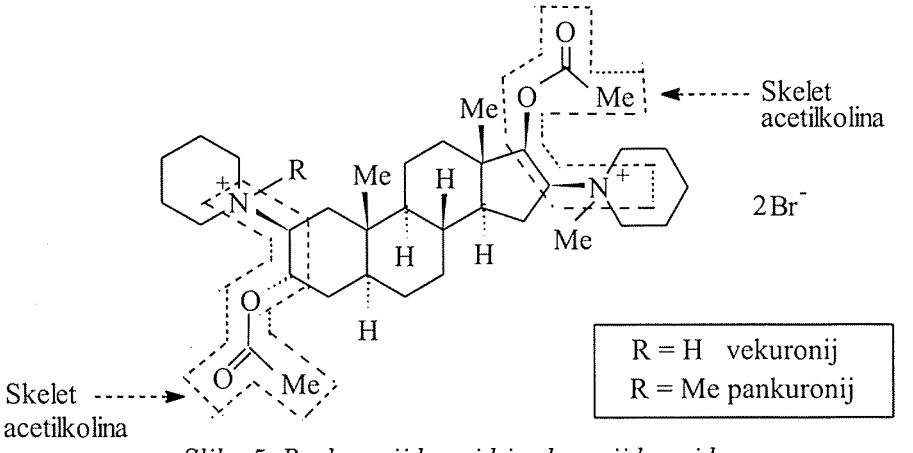
Slika 3. Poprečni presjek nikotinskog receptora



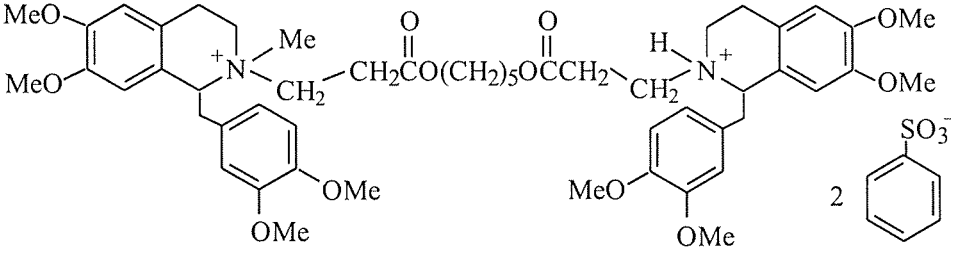
Slika 4. Vezanje tubokurarina na receptor

Pankuronij-bromid i **vekuronij-bromid** su strukturni analozi tubokurarina (Slika 5). U strukturi sadrže dvije molekule acetilkolina koje povećavaju afinitet za receptor i steroidnu jezgru koja djeluje kao razmaknica između dva atoma dušika. Upotrebljavaju se kod rizičnih bolesnika i u stanju šoka jer ne utječu na rad srca i krvni tlak i ne uzrokuju izlučivanje histamina. Djeluju brzo, ali predugo. Nakon primjene pankuronij-bromida relaksacija mišića nastupa već nakon 1 do 3 minute i traje oko 45 minuta (6). Vekuronij, kao monokvarterni derivat pankuronija, djeluje skoro dva puta kraće, ali još uvijek predugo (5).

Atrakurij-besilat je kombinacija tubokurarina i suksametonija (Slika 6). Od njih je bolji jer ne utječe na srce i ima vrlo kratko djelovanje.

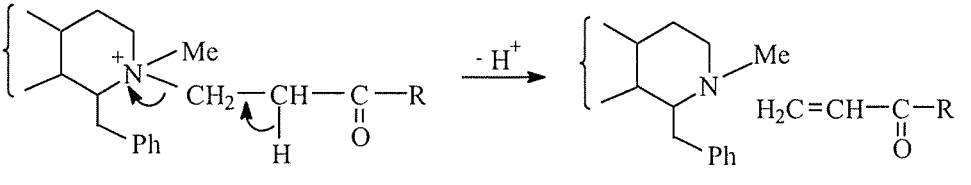


Slika 5. Pankuronij-bromid i vekuronij-bromid



Slika 6. Atrakurij-besilat

Atrakurij se brzo razgrađuje u organizmu. Naime, kod pH krvne plazme (pH 7,4) molekula atrakurija se Hofmannovom eliminacijom brzo inaktivira jer se gubi pozitivan naboj na atomu dušika (Slika 7). To je odličan primjer ljekovite tvari s »ugrađenim« mehanizmom za samorazgradnju. Činjenica da se atrakurij kemijski inaktivira, a ne enzimski znači da nema biološke varijabilnosti u djelovanju, što je naročito važno kod pacijenata s oštećenim bubrezima i niskom koncentracijom esteraza u plazmi (5).



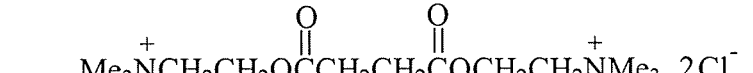
Slika 7. Hofmannova eliminacija atrakurija

Atrakurij djeluje izričito kratko te se daje kao intravenska infuzija (drip) tijekom kirurškog zahvata. Gotovo istog trena kada se drip prekine, prestaje i njegovo miorelaksirajuće djelovanje.

b) Depolarizirajući miorelaksansi

Depolarizirajući miorelaksansi, kao i sam acetilkolin, depolariziraju membranu na muskularnom dijelu završne motoričke ploče, ali se sporo eliminiraju i tako sprečavaju repolarizaciju. Inhibitori acetilkolinesteraze nisu antidoti za te miorelaksanse, već pojačavaju njihov učinak.

Jedini terapijski važan predstavnik depolarizirajućih miorelaksansa je **suksametonij-klorid** (2). To je derivat jantarne kiseline, koji je zapravo bis-acetilkolin (Slika 8).



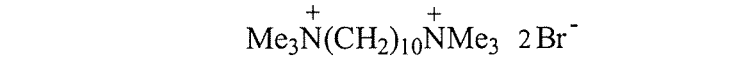
Slika 8. Suksametonij-klorid

Udaljenost između kvarternih atoma dušika odgovara udaljenosti kod tubokurarina. Zbog esterskih skupina podložnih kemijskoj i enzimskoj hidrolizi, spoj se lako inaktivira. Međutim, jedna od dvije tisuće osoba nema odgovarajući enzim potreban za hidrolizu. Uobičajeno, suksametonij djeluje kratko, samo 5 minuta. Upotrebljava se kod intubacija i elektrošokova.

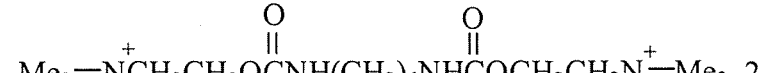
c) Miorelaksansi dualnog djelovanja

Neke ljekovite tvari, kao dekametonij-bromid i heksakarbakolin-bromid, djeluju dualno. U početku djeluju depolarizirajuće, a zatim stabilizirajuće.

Dekametonij-bromid je najjednostavniji strukturni analog tubokurarina (Slika 9). Inicijalno djeluje kao agonist acetilkolina (uzrokuje depolarizaciju), ali ostaje predugo vezan na receptor. Oporavak pacijenta nakon primjene dekametonija je dugotrajan pa se praktički više ne upotrebljava. Osim toga, nije potpuno selektivan te djeluje na receptore za acetilkolin u srčanom mišiću (uzrokuje pojačan rad srca i pad krvnog tlaka).



Slika 9. Dekametonij-bromid

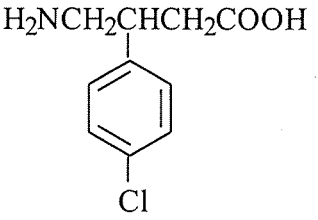


Slika 10. Heksakarbakolin-bromid

Heksakarbakolin-bromid je miorelaksans dugog djelovanja (Slika 10). Zbog toga se primjenjuje kod tetanusa i operativnih zahvata u kojima je potrebno dugotrajno održavanje umjetne respiracije.

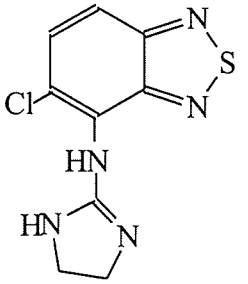
d) Miorelaksansi različitog mehanizma djelovanja

Osim miorelaksansa koji djeluju na završnu motoričku ploču postoje i miorelaksansi koji djeluju centralno, inhibirajući polisinaptičke reflekse. Te miorelaksanse nazivamo i miotonolitici (2). Upotrebljavaju se kod bolnih mišićnih spazama uslijed oštećenja kralježnice, kod nekih reumatičnih oboljenja i multiple skleroze. Za iste indikacije upotrebljavaju se i benzodiazepini. Najvažniji miotonolitik je **baklofen**. Derivat je γ-aminomaslačne kiseline i djeluje kao $GABA_B$-agonist (Slika 11).



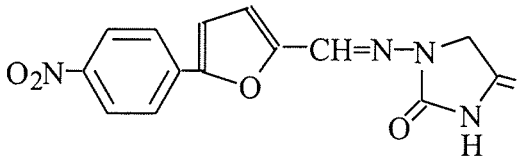
Slika 11. Baklofen

Druga ljekovita tvar iz ove skupine je **tizanidin** (Slika 12).



Slika 12. Tizanidin

Dantrolen je jedini miorelaksans koji smanjuje mišićni tonus djelomičnom inhibicijom otpuštanja iona kalcija iz longitudinalnog sustava (Slika



Slika 13. Dantrolen

13). Upotrebljava se kod spazama nastalih uslijed oštećenja kralježnice, moždanog udara, cerebralne paralize, multiple skleroze i maligne hipertermije (2).

Miorelaksansi registrirani u Hrvatskoj

Od mnogobrojnih lijekova koji farmakološki pripadaju skupini antagonista nikotinskih receptora najčešće se koriste antagonisti u neuromuskularnim sinapsama – miorelaksansi. Kao što je već rečeno njihova najvažnija primjena je za opuštanje poprečno-prugaste muskulature neposredno prije i za vrijeme kirurškog zahvata. Popis miorelaksansa registriranih u Hrvatskoj dan je u Tablici 1 (7).

Tablica 1.
Nazivi ljekovitih tvari i registriranih lijekova u Hrvatskoj iz skupine miorelaksansa i miotonolitika

Ljekovita tvar	Registrirani lijek	Upotreba
atrakurij-besilat	Tracrium	miorelaksans
baklofen	Lioresal	miotonolitik
pankuronij-bromid	Pancuronium, Pavulon	miorelaksans
suksametonij-klorid	Leptosuccin	miorelaksans
tizanidin	Sirdalud	miotonolitik
vekuronij-bromid	Norcuron	miorelaksans

Antagonists of the nicotinic cholinergic receptors

by B. Zorc and S. Šoronda

S u m m a r y- Nicotinic receptors are present in nerve synapses at ganglia, as well as at the neuromuscular synapses. Drugs are able to show a level of selectivity between two sites. Antagonists of ganglionic nicotinic receptor sites (ganglionic blockers) inhibit the signal transfer in the synapses of the sympathetic and parasympathetic ganglia. Specific blockade of only one type of ganglia is not possible so ganglionic blockers are not therapeutically useful. Antagonists of the neuromuscular junction are useful drugs and are known as muscle relaxants or neuromuscular blocking agents. There are three groups of muscle relaxants: stabilizing, depolarizing and muscle relaxants with dual action. Stabilizing muscle relaxants block acetylcholine receptors in the postsynaptic membrane by competitive inhibition of acetylchloride. The prototype of these compounds is tubocurarine and the other important drugs are pancuronium bromide, vecuronium bromide and atracurium besilate. Depolarizing muscle relaxants depolarize the end-plate just like acetylcholine but prevent repolarization since their elimination is slow. The only therapeutically useful drug in this class is suxamethonium chloride. Some compounds such as decamethonium bromide and hexacarbacholine bromide have both depolarizing and stabilizing activity. Dantrolene is the only muscle relaxant that decreases muscle tone by partial blockade of calcium ion release from the longitudinal system. Centrally-acting muscle relaxants or myotonolytic drugs such as baclofen do not affect neuromuscular transmission at the motor end-plate, but inhibit polysynaptic reflexes.

(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) (u tisku).
(2) E. *Mutschler,* H. *Derendorf,* Drug Actions, Basic Principles and Therapeutic Aspects, Medpharm Scientific Publishers, Stuttgart, 1995.
(3) B. *Zorc,* S. *Šoronda*, Farm. Glas. **54** (1998) 327.
(4) B. *Zorc,* S. *Šoronda*, Farm. Glas. **55** (1999) 91.
(5) G. *I. Patrick*, An Introduction to Medicinal Chemistry, Oxford University Press, Oxford, 1995.
(6) Martindale, The Extra Pharmacopoeia, 30th Edition (Ur. J. E. F. Reynolds), The Pharmaceutical Press, London, 1993.
(7) L. *Bencarić,* Registar lijekova u Hrvatskoj, 42. izdanje, Udruga zdravstva Zagreb, Zagreb, 1999.