Simpatomimetici

Zorc, Branka; Knežević, Natalija

Source / Izvornik: **Farmaceutski glasnik, 2001, 57, 1 - 10**

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

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:239103

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-24**

Repository / Repozitorij:

Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb

Simpatomimetici

BRANKA ZORC i NATALIJA KNEŽEVIĆ
Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Zagreb

Uvod

Ljekovite tvari koje djeluju na simpatikus dijelimo na simpatomimetike i simpatolitike. Simpatomimetici su tvari koje stimuliraju, a simpatolitici tvari koje inhibiraju simpatikus. Prema načinu djelovanja simpatomimetici mogu biti izravni i neizravni. Izravni simpatomimetici aktiviraju adrenergičke receptore kao noradrenalin i adrenalin, pa se nazivaju i adrenergički agonisti. Prema receptorima na koje djeluju mogu biti α-simpatomimetici (α-agonisti) i β-simpatomimetici (β-agonisti). Neizravni simpatomimetici povećavaju koncentraciju noradrenalina u sinaptičkoj pukotini tako da stimuliraju izlučivanje noradrenalina iz vezikula ili inhibiraju njegov povratak u aksoplazmu (1).

Odnos strukture i djelovanja

Sintetski simpatomimetici nastali su modifikacijom strukture noradrenalina i adrenalina. Proučavanjem odnosa strukture i djelovanja utvrđeno je da:

- benzenski prsten nije presudan za djelovanje i može se zamijeniti heterocikličkim prstenom,
- grananje bočnog lanca, oksidacija sekundarnih hidroksilnih skupina i metilacija aromatskog prstena smanjuju učinak,
- gubitkom fenolne skupine povećava se peroralno djelovanje i djelovanje na SŽS, a smanjuje periferno,
- metilacijom dušika u molekuli noradrenalina kao i uvođenjem veće alkilne skupine, povećava se afinitet za β-, a smanjuje afinitet za α-receptore,
- uvođenjem pogodnih supstituenata (npr. *terc*-butilne skupine) povećava se selektivnost za β_2-receptore,
- R-(–)-enantiomeri noradrenalina i adrenalina imaju 20–50 puta veću aktivnost od S-(+)-stereoizomera (1).

Djelovanje i upotreba

Učinak simpatomimetika analogan je učinku prirodnog neurotransmitora noradrenalina na efektornim stanicama simpatikusa, srca i SŽS-a. Uzrokuju vazokonstrikciju krvnih žila kože i sluzokože, dilataciju bronha i krvnih žila skeletnih mišića te metaboličke promjene. Upotrebljavaju se kao hemodinamička podrška kod srčanog aresta, šoka, infarkta miokarda, bradikardije, hipotenzije, nekih vrsta glaukoma, kongestije nosne sluznice, te za

simptomatsku terapiju nekih srčanih mana (1, 2). β_2-agonisti se primjenjuju u terapiji astme, kronične opstruktivne bolesti pluća te prevenciji prijevremenog poroda.

Simpatomimetici se upotrebljavaju kao simptomatska terapija kongestije nosne sluznice (npr. kod rinitisa). Uzrokuju vazokonstrikciju, redistribuciju lokalnog krvotoka i smanjenje edema nosne sluznice te tako otklanjaju začepljenost nosa i olakšavaju disanje. Mogu se uzimati u obliku kapi za nos ili sprejeva (efedrin, fenilefrin, oksimetazolin i ksilometazolin, nafazolin) ili peroralno (fenilpropanolamin i pseudoefedrin). Pri čestoj lokalnoj primjeni smanjuje se vazokonstrikcijski učinak, a moguće je i oštećenje sluznice. Zbog toga se simpatomimetici lokalno ne smiju uzimati duže od sedam uzastopnih dana.

U terapiji astme upotrebljavaju se β_2-agonisti (salbutamol, terbutalin), ali i neselektivni β-agonisti (izoprenalin). β_2-agonisti opuštaju glatku muskulaturu bronha i na taj način smanjuju otpor dišnih puteva i održavaju protok zraka. Nadalje, u terapiji astme mogu se upotrebljavati kortikosteroidi, bronhodilatatori iz skupine ksantina (aminofilin i teofilin), neurotropni spazmolitici (ipratropij-bromid i oksitropij-bromid) te protuupalni lijekovi (natrij-kromoglikati, nedokromil-natrij i ketotifen-fumarat) kao zamjena za kortikosteroide. Osim toga potrebno je izbjegavati pušenje i izlaganje alergenima.

Terapija kronične opstruktivne bolesti pluća (kronični bronhitis i emfizem) uglavnom je simptomatska, a sastoji se od bronhodilatatora, kortikosteroida, kisika i u slučaju infekcije, antibiotika. Preporuča se prevencija plućnih infekcija (npr. cijepljenje protiv gripe i *pneumococca*), prestanak pušenja i rehabilitacijski program (vježbe plućnih mišića i psihološka podrška). Kao bronhodilatatori upotrebljavaju se β_2-selektivni agonisti, neurotropni spazmolitici i ksantini. Upitna je upotreba kortikosteroida.

Simpatomimetici s inotropnim i/ili vazopresornim djelovanjem povisuju krvni tlak pa se mogu rabiti za liječenje hipotenzije (efedrin, metaraminol, metoksamin, noradrenalin i fenilefrin). Budući da je hipotenzija posljedica različitih poremećaja, potrebna je terapija uzroka, ali i simptomatska terapija.

U prevenciji prijevremenog poroda također se upotrebljavaju β_2-agonisti (npr. ritodrin i salbutamol). Oni djeluju kao tokolitici, tj. opuštaju glatku muskulaturu uterusa, inhibiraju kontrakcije uterusa i na taj način produljuju trudnoću. Uz primjenu β_2-agonista mogu se u trudnica pojaviti kardiovaskularne i metaboličke promjene, posebno plućni edem, te je važno pratiti brzinu otkucaja srca i hidrataciju trudnica. Da bi se ubrzalo sazrijevanje respiratornog sustava fetusa daju se kortikosteroidi. Kao tokolitici mogu se rabiti i magnezijeve soli, inhibitori prostaglandin-sintetaze (npr. indometacin i sulindak). Istražuje se primjena blokatora kalcijevih kanala (nifedipin) i donora dušikovog oksida (gliceril-trinitrat) (2).

Nuspojave simpatomimetika

Simpatomimetici mogu uzrokovati mnogobrojne nuspojave. Učinci na SŽS su strah, nemir, tremor, nesanica, zbunjenost, razdražljivost i psihotična stanja. Moguće je smanjenje teka i povraćanje.

Utjecaj na kardiovaskularni sustav je složen. Stimulacija α-adrenergičkih receptora dovodi do vazokonstrikcije i hipertenzije. Vazokonstrikcija može uzrokovati gangrenu ako simpatomimetici dospiju u prste. Povećanje krvnog tlaka može uzrokovati cerebralnu hemoragiju i plućni edem. Može se pojaviti bradikardija, ali i tahikardija zbog stimulacije β_1-receptora srca. Mogući su također, srčana aritmija, napad angine pektoris, palpitacija, zatajenje srca, hipotenzija i crvenilo u licu (posljedica stimulacije β_2-adrenergičkih receptora i vazodilatacije). Upotreba β_2-agonista može dovesti do hipokalijemije.

Simpatomimetici mogu uzrokovati teškoće u mokrenju i retenciju urina, dispneju, promjenu koncentracije glukoze u krvi, znojenje, pojačanu salivaciju i glavobolju. Ekstravazacija parenteralno primijenjenih simpatomimetika može uzrokovati nekrozu tkiva i ljuštenje. Nakon lokalne primjene ponekad mogu uslijediti sistemske nuspojave (npr. nakon primjene dekongestiva moguće su halucinacije i paranoja).

Mjere opreza pri upotrebi simpatomimetika

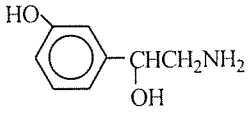
Simpatomimetici se trebaju oprezno upotrebljavati u hipertiroidnih i kardiovaskularnih pacijenata, posebno u bolesnika s ishemijom srca, aritmijom ili tahikardijom, aterosklerozom, povećanim krvnim tlakom, aneurizmom i anginom pektoris (2). Oprez je potreban i u dijabetičara i bolesnika s glaukomom. Simpatomimetike treba izbjegavati ili upotrebljavati oprezno tijekom anestezije ciklopropanom, halotanom ili drugim halogeniranim anesteticima, jer mogu uzrokovati fibrilaciju ventrikula. Povećani rizik od aritmije može se pojaviti ako se simpatomimetici daju istodobno s kardiotoničnim glikozidima, kinidinom ili tricikličkim antidepresivima (inhibitorima monoaminooksidaze). Prekomjerna nazalna primjena simpatomimetika može uzrokovati kongestije nosne sluznice (2).

Neki simpatomimetici, kao metaraminol, metoksamin i noradrenalin, mogu smanjiti placentarnu perfuziju pa ih je potrebno izbjegavati u trudnoći.

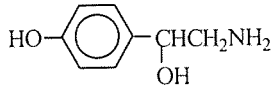
Simpatomimetici mogu povećati krvni tlak pa je potreban oprez u pacijenta pod antihipertenzivnom terapijom. Propranolol i drugi β-blokatori antagonistički djeluju s β_2-agonistima, npr. salbutamolom. Nepoželjni metabolički učinci visokih doza β_2-agonista mogu se dodatno pogoršati upotrebom kortikosteroida pa je u paralelnoj terapiji potreban oprez. Uz istodobnu primjenu simpatomimetika i aminofilina ili drugih ksantina, kortikosteroida, diuretika i digitalisa može se pojaviti hipokalijemija (2).

α-simpatomimetici

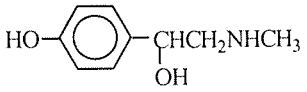
α-simpatomimetici (α-agonisti) stimuliraju α_1- i α_2-receptore simpatikusa. Upotrebljavaju se za sistemsku i lokalnu vazokonstrikciju (1). Simpatomimetici za sistemsku upotrebu važni su lijekovi u terapiji hipotenzije. α-simpatomimetici su derivati feniletanolamina. Najvažniji su predstavnici norfenefrin, oktopamin, sinefrin i midodrin (Slika 1). Norfenefrin i oktopamin razlikuju se od noradrenalina samo po jednoj fenolnoj skupini. Kao i noradrenalin povećavaju periferni otpor pa prema tome povisuju i sistolički i



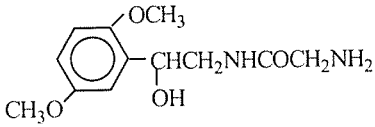
norfenefrin



oktopamin



sinefrin



midodrin

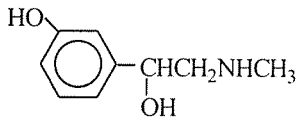
Slika 1. α-simpatomimetici za sistemsku upotrebu

dijastolički krvni tlak. Brzina rada srca smanjuje se zbog povratne parasimpatičke regulacije. Neznatno djeluju na koncentraciju glukoze u krvi i na metabolizam. Pri peroralnoj je primjeni bioraspoloživost norfenefrina, oktopamina i sinefrina 20–25% pa taj način primjene nije pouzdan. Midodrin se dobro apsorbira iz gastrointestinalnog trakta. U sistemskoj cirkulaciji enzimski se hidrolizira u aktivni metabolit deglimidodrin. Primjenjuje se u terapiji idiopatske ortostatske hipotenzije i urinarne inkontinencije.

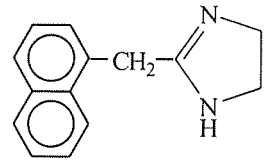
Skupini simpatomimetika za lokalnu upotrebu pripadaju fenilefrin (strukturni analog adrenalina) i 2-supstituirani imidazolini (Slika 2). Upotrebljavaju se lokalno kao dekongestivi kod nespecifičnog i alergijskog konjuktivitisa, sinusitisa i nazofaringitisa. Najvažnije su ljekovite tvari iz ove skupine fenilefrin i nafazolin.

Fenilefrin se upotrebljava parenteralno u terapiji hipotenzivnih stanja i lokalno protiv simptoma prehlade, kao midrijatik i dekongestiv spojnice te zajedno s lokalnim anesteticima i izoprenalinom. Nakon lokalne primjene mogu se pojaviti sistemske nuspojave.

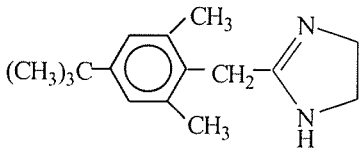
Nafazolin se rabi kao nazalni dekongestiv i dekongestiv spojnice. Lokalno primjenjen može uzrokovati kratkotrajnu iritaciju, mučninu i glavobolju. Nakon učestale i duge uporabe može se pojaviti ponovljena kongestija. Predoziranje ili slučajna peroralna upotreba mogu uzrokovati depresiju SŽS-a sa značajnim smanjenjem tjelesne temperature, bradikardijom, znojenjem, pospanošću i komom (2).



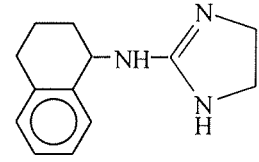
fenilefrin



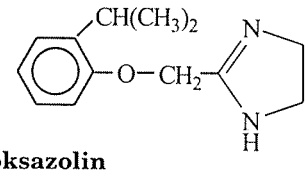
nafazolin



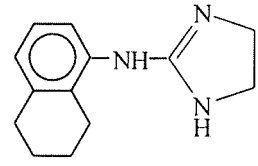
ksilometazolin



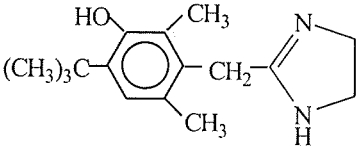
tetrizolin



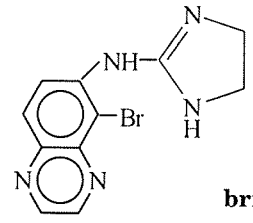
fenoksazolin



tramazolin



oksimetazolin



brimonidin

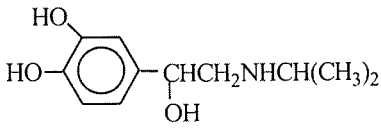
Slika 2. α-simpatomimetici za lokalnu upotrebu

U simpatomimetike s pretežnim djelovanjem na α-receptore spadaju još metoksamin, oktodrin, tetrahidrozolin i timazolin. Brimonidin je selektivni α_2-agonist, a upotrebljava se u terapiji glaukoma.

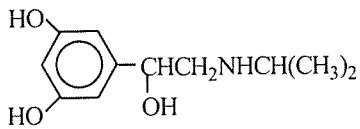
β-*simpatomimetici*

β-simpatomimetici (β-agonisti) uglavnom stimuliraju β-adrenergičke receptore. Stimulacija β_1-receptora uzrokuje povećanje brzine rada, kontraktilnosti i brzine provođenja srca, a stimulacija β_2-receptora uzrokuje opuštanje muskulature bronha i uterusa te vazodilataciju (1). Zbog toga se β-agonisti upotrebljavaju u terapiji bradikardije, oštećenja provodljivosti srca te kao bronhodilatatori, vazodilatatori i tokolitici.

Prvi β-simpatomimetici bili su neselektivni, tj. podjednako su stimulirali β_1- i β_2-receptore. Prototip β-simpatomimetika bio je izoprenalin (slika 3), koji se još danas rabi, ali se sve češće zamjenjuje selektivnijim lijekovima. Indikacije su za primjenu izoprenalina Stokes-Adamsov sindrom, bradikardije koje ne reagiraju na atropin i dijagnosticiranje kongenitalnih srčanih mana (2).



izoprenalin

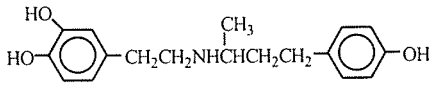


orciprenalin

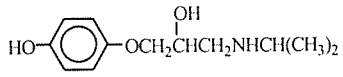
Slika 3. Simpatomimetici s podjednakim djelovanjem na β_1 i β_2-receptore

β_1-simpatomimetici

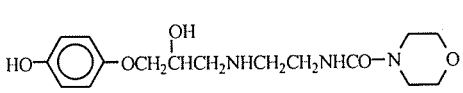
Pretežno djelovanje na β_1-receptore imaju dobutamin, prenalterol, ksamoterol i denopamin (Slika 4) (3). Zbog pozitivnog inotropnog djelovanja upotrebljavaju se za povećanje kontraktilnosti srca, kod šoka, infarkta miokarda i operacije srca.



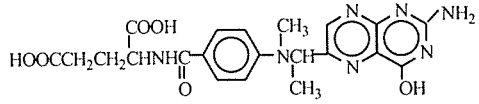
dobutamin



prenalterol



ksamoterol



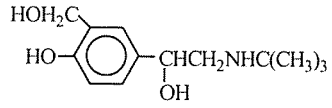
denopamin

Slika 4. β_1-simpatomimetici

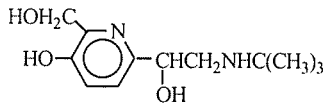
β_2-simpatomimetici

β_2-simpatomimetici ili β_2-agonisti djeluju uglavnom na β_2-receptore. β_2-agonisti opuštaju glatku muskulaturu bronha i uterusa pa se upotrebljavaju u terapiji astme, kronične opstruktivne bolesti pluća i prevenciji prijevremenog poroda (1). Njihov je učinak na srce smanjen, ali u većim dozama (npr. kod tokolize) ipak dolazi do izražaja.

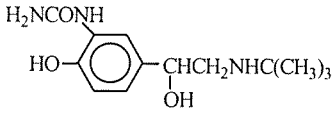
Većina β_2-simpatomimetika ima na atomu dušika *terc*-butilnu skupinu i nema kateholaminsku strukturu. Najvažnije su ljekovite tvari iz ove skupine salbutamol, pirbuterol, karbuterol, terbutalin, fenoterol, ritodrin, tulobu-



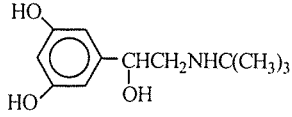
salbutamol



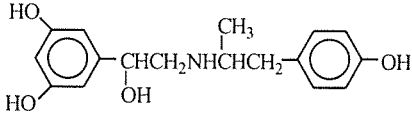
pirbuterol



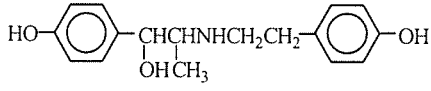
karbuterol



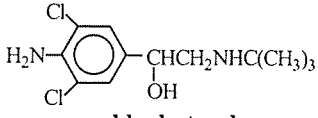
terbutalin



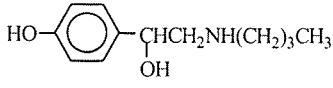
fenoterol



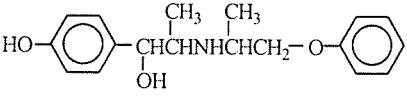
ritodrin



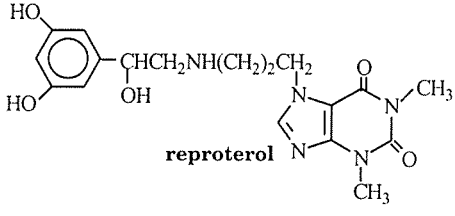
klenbuterol



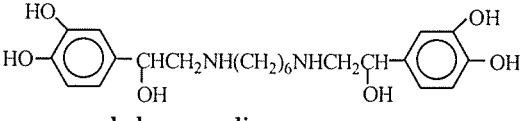
bametan



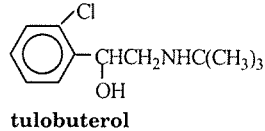
izoksuprin



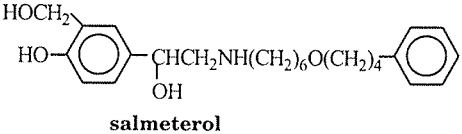
reproterol



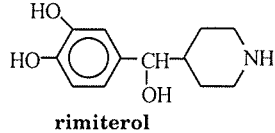
heksoprenalin



tulobuterol



salmeterol



rimiterol

Slika 5. β_2*-simpatomimetici*

terol, klenbuterol, bametan, izoksuprin, reproterol, heksoprenalin, salmeterol i rimiterol (slika 5). Najviše se upotrebljava salbutamol. Osim nuspojava

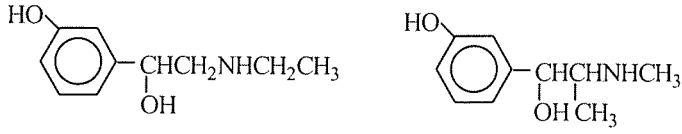
koje su svojstvene svim simpatomimeticima može uzrokovati lagani tremor, palpitacije, tahikardiju, grčeve mišića, uznemirenost, glavobolju i perifernu vazodilataciju. Visoke intravenske doze za odgađanje poroda mogu uzrokovati hipokalijemiju, hiperglikemiju i plućni edem u trudnice te retinopatiju fetusa (2).

U terapiji astme i kronične opstruktivne bolesti pluća salbutamol se daje inhalacijski. Preporučljivo je da se glavnina inhalirane doze proguta i apsorbira preko probavnog trakta. Nakon inhalacije, djelovanje nastupa vrlo brzo (5 do 15 minuta) i traje 4 do 6 sati (2).

Ritodrin, fenoterol i heksoprenalin upotrebljavaju se kao tokolitici, a bametan i izoksuprin za poboljšanje perifernog krvotoka.

α,β-simpatomimetici

Neki simpatomimetici podjednako stimuliraju α- i β-receptore, npr. etilefrin i oksilofrin (slika 6). Upotrebljavaju se u terapiji hipotenzije i rinitisa. Uzrokuju povišenje krvnog tlaka zbog vazokonstrikcije (posljedica stimulacije α-receptora) i pozitivnog inotropnog i kronotropnog učinka (uslijed stimulacije β-receptora) (1). Primjenjuju se peroralno, parenteralno i lokalno.



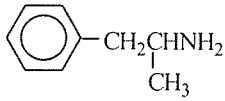
etilefrin **oksilofrin**

Slika 6. α,β-simpatomimetici

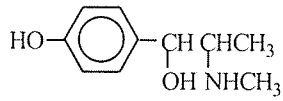
Neizravni simpatomimetici

Neizravni simpatomimetici povećavaju koncentraciju noradrenalina (a time i tonus simpatikusa) na dva načina: stimuliraju oslobađanje noradrenalina iz skladišnih vezikula u okončinama adrenergičkih živaca ili inhibiraju njegovu apsorpciju u aksoplazmu. Njihovo se djelovanje smanjuje nakon ponovljene upotrebe, osobito nakon upotrebe visokih doza, jer nema noradrenalina koji bi se mogao osloboditi. U neizravne simpatomimetike spadaju amfetamin i njegovi analozi, efedrin, amezinij-metilsulfat, tiramin, etafedrin, hidroksiamfetamin, mefentermin, fenilpropanolamin i izomethepten (slika 7). Najviše se upotrebljava efedrin.

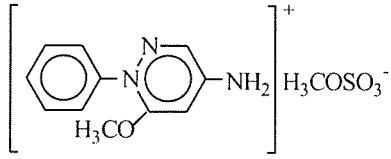
Efedrin je alkaloid iz različitih Efedra vrsta (E. *vulgaris*, E. *sinica*, E. *equisetina*, E. *gerardiana*, E. *nebrodensis*), ali se proizvodi i sintetski. U terapijskim dozama povećava minutni volumen srca, uzrokuje perifernu vazokonstrikciju i bronhodilataciju, smanjuje tonus i motilitet crijeva, opušta stijenku mokraćnog mjehura, smanjuje aktivnost uterusa, stimulira respiratorni centar i dilatira pupilu. Upotrebljava se u simptomatskoj tera-



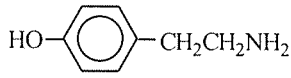
amfetamin



efedrin



amezinij-metilsulfat



tiramin

Slika 7. Neizravni simpatomimetici

piji nazalne kongestije, kod kinetoza, noćnih nekontroliranih mokrenja, inkontinencije i dijabetičkog neuropatskog edema. U terapiji hipotenzije i astme zamjenjuje se selektivnijim β_2-agonistima. U upotrebi je i pseudoefedrin, stereoizomer efedrina. Djeluje slično efedrinu, ali posjeduje manji učinak na krvni tlak i SŽS.

Tablica 1.
Pregled lijekova sa simpatomimeticima registriranih u RH

Ljekovita tvar	Lijek
adrenalin	Lidokain-Adrenalin Suprarenin Ultracain
brimonidin	Alphagan
dobutamin	Dobutrex
dopamin	Dopamin Giulini
fenilefrin	Coldrex
fenoterol	Berotec Berodual
nafazolin	Benil Nafaborat Nafazolin Proculin
oksimetazolin	Operil
pseudoefedrin	Clarinase Actifed Actifed Expectorant
ritodrin	Pre-Par
salbutamol	Ventolin
salmeterol	Serevent
tetrizolin	Tyzine Visine

Registrirani lijekovi u RH

Pregled ljekovitih tvari iz skupine simpatomimetika te nazivi registriranih lijekova u RH sadrži tablica 1 (4). U tablicu su uključeni i prirodni kateholamini adrenalin i dopamin. Od magistralnih/galenskih pripravaka često se upotrebljava otopina efedrina masenog udjela 1%, 0,5% i 0,25%.

Sympathomimetics

by **B. Zorc** and **N. Knežević**

S u m m a r y

Sympathomimetic agents mimic the actions produced by stimulation of postganglionic sympathetic nerves, including stimulation of the heart and CNS, vasoconstriction of blood vessels supplying skin and mucous membranes, dilatation of the bronchi and blood vessels supplying skeletal muscle. Direct sympathomimetic agents differ in their actions according to the receptors at which they act. α-Sympathomimetics stimulate α-receptors. They are used for systemic or local vasoconstriction in the treatment of hypotension, minor bleeding and congestion, respectivly. Direct sympathomimetics with mainly β_2-adrenergic effects relax the bronchial and uterine muscles and cause vasodilatation. They are used in the management of asthma and chronic obstructive pulmonary disease and for the delaying premature labour. Indirect symathomimetics increase noradrenaline (norepinephrine) concentration either by releasing noradrenaline from storage vesicles in the sympathetic nerve endings or by inhibition of its reuptake from the synaptic cleft into the axoplasm.

Sympathomimetics may produce a wide range of adverse effects, such as central effects (fear, anxiety, restlessness), effects on cardiovascular system (bradycardia, pulmonary oedema, cardiac arrthythmias), tissue necrosis after extravasation and rebound congestion after prolonged topical application.

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

Literatura – References

1. *E. Mutschler, H. Derendorf*, Drug Actions, Basic Principles and Therapeutic Aspects, Medpharm Scientific Publishers, Stuttgart, 1995.
2. Martindale, The Extra Pharmacopoeia, 30th Edition (Ur. J. E. F. Reynolds), The Pharmaceutical Press, London, 1993.
3. The Merck Index, 11th Edition (Ur. S. Budavari), Merck & Co., Inc., Rahway, 1989.
4. *L. Bencarić*, Registar lijekova u Hrvatskoj, 43. izdanje, Udruga zdravstva, Zagreb, 2000.