

## Simpatolitici

BRANKA ZORC

*Farmaceutsko-biokemijski fakultet Sveučilišta u Zagrebu*

### Uvod

Simpatolitici su tvari koje smanjuju tonus simpatikusa. Prema načinu djelovanja simpatolitici mogu biti izravni i neizravni. Izravni simpatolitici inhibiraju adrenergičke receptore, a neizravni inhibiraju simpatikus drugim mehanizmima: aktivacijom  $\alpha$ -receptora agonistima manjeg učinka od prirodnog neurotransmitora, inhibicijom receptora u sinapsama (ganglioblokatori), blokiranjem aktivnog transporta noradrenalina iz aksoplazme u vezikule ili inhibicijom izlučivanja noradrenalina. Za te ljekovite tvari može se upotrijebiti naziv antisimpatetici.

Simpatolitici su jedni od najčešće upotrebljivanih lijekova u suvremenoj terapiji i stoga je veoma važno poznavanje njihovog kemizma i mehanizma djelovanja.

### *Izravni simpatolitici*

Izravni simpatolitici (adrenergički antagonisti, adrenoceptor blokatori) inhibiraju adrenergičke receptore. Prema vrsti receptora na koje djeluju razlikujemo  $\alpha$ -simpatolitike ( $\alpha$ -blokatore) i  $\beta$ -simpatolitike ( $\beta$ -blokatore).

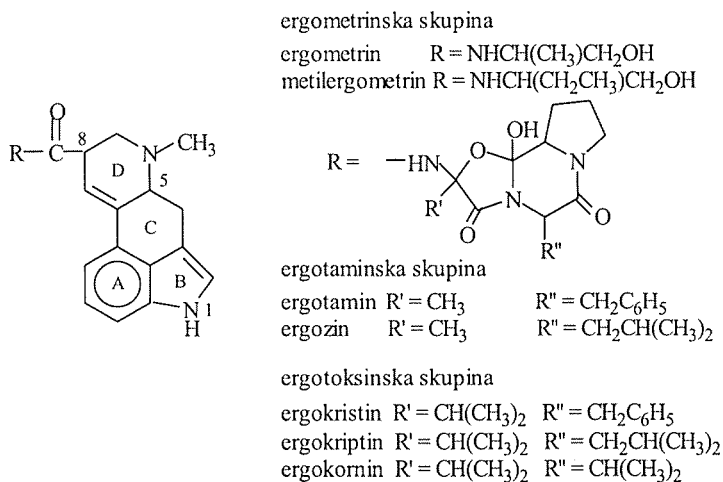
### *$\alpha$ -Simpatolitici*

$\alpha$ -Simpatolitici ( $\alpha$ -blokatori) su lijekovi koji inhibiraju  $\alpha$ -adrenergičke receptore. Prvenstveno djeluju na krvne žile. Inhibicijom  $\alpha$ -receptora na glatkim mišićima krvnih žila smanjuju se periferni otpor, a time i krvni tlak. Zbog toga se  $\alpha_1$ -simpatolitici upotrebljavaju u terapiji hipertenzije i dobroćudne hiperplazije prostate.

U ovu skupinu lijekova ubrajamo:

- ergot alkaloida,
- kompetitivne, neselektivne antagoniste fentolaminskog tipa,
- selektivne  $\alpha_1$ -blokatore,
- nekompetitivni blokator fenoksibenzamin.

Ergot alkaloidi su skupina alkaloida izoliranih iz gljivice *Claviceps purpurea*, nametnika na raži. Amidi su lizerginske kiseline i aminoalkohola (ergometrinska skupina) ili tricikličkog oligopeptida (ergotaminska i ergotoksinska skupina). Za farmakološko djelovanje bitna je R apsolutna konfiguracija na centrima asimetrije C-5 i C-8.



Slika 1. Ergot alkaloidi

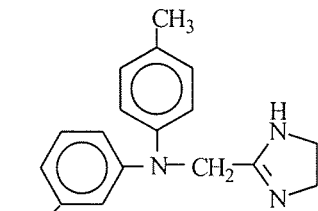
Simpatolitičko djelovanje posjeduju samo alkaloidi peptidnog tipa: ergotamin, ergozin, ergokristin, ergokriptin, ergokornin (Slika 1), te njihovi dihidro derivati. Njihovo djelovanje je složeno, jer imaju i djelomično agonističko djelovanje na adrenergičke, dopaminergičke i serotonergičke receptore, koje naročito dolazi do izražaja kod niskih doza. Hidrogenacijom dvostruke veze u prstenu D pojačava se simpatolitičko, a smanjuje agonističko djelovanje i djelovanje na uterus. Uvođenjem broma na C-2 položaj ergokriptina nastaje bromokriptin koji ima izraženo dopaminergičko djelovanje.

Zbog vazokonstriktorskog djelovanja ergotamin se upotrebljava u malim dozama u terapiji akutnih napadaja migrene, a dihidroergotamin kod ortostatske hipotenzije, profilaktički kod tromboze (naročito postoperativno u kombinaciji s heparinom) te u terapiji i prevenciji migrene. Dihidroergokristin se upotrebljava sam ili u kombinaciji s ergotaminskim alkaloidima u liječenju Alzheimerove bolesti i migrene. Nuspojave kod terapije ergot alkaloidima su mučnina, hipotenzija, bradikardija i poremećaj u radu gastrointestinalnog trakta. Dugotrajna primjena visokih doza može poremetiti perifernu cirkulaciju i uzrokovati gangrenu. Pri otrovanju ergot alkaloidima javljaju se jaki gastrointestinalni bolovi, parestezija, žeđ, dilatacija pupile te zatajenja srca i disanja. Kronična trovanja uključuju disfunkciju SZS-a i gangrenu. Kao antidoti daju se vazodilatatori i diazepam.

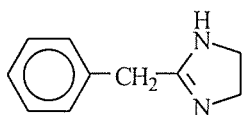
Nehidrogenirani alkaloidi kontraindicirani su pri insuficijenciji jetre i bubrega, hipertenziji te u trudnoći i dojenju. Hidrogenirani alkaloidi su kontraindicirani u trudnoći.

Alkaloidi ergometrinskog tipa (ergometrin i metilergometrin) nemaju simpatolitičko djelovanje. Uzrokuju snažne kontrakcije uterusa (poput oksitocina) pa se upotrebljavaju u trećoj fazi poroda i pri postporodajnoj hemoragiji.

U neselektivne antagoniste  $\alpha$ -receptora fentolaminskog tipa spadaju fentolamin (Slika 2) i tolazolin (Slika 3). Fentolamin se upotrebljava u dijagnosticiranju feokromocitoma (tumor srži nadbubrežne žlijezde) i pri teškoj srčanoj insuficijenciji, a tolazolin pri smetnjama periferne cirkulacije i plućnoj hipertenziji (dilatira krvne žile).



Slika 2. Fentolamin



Slika 3. Tolazolin

Selektivni  $\alpha_1$ -simpatolitici obuhvaćaju:

- kinazolinske derivate,
- urapidil.

Prazosin i srodni kinazolinski derivati (terazosin, doksazosin) selektivno inhibiraju  $\alpha_1$ -receptore na krvnim žilama te uzrokuju perifernu dilataciju, smanjenje perifernog otpora i sniženje krvnog tlaka, prvenstveno dijastoličkog (Slika 4). Primjenjuju se u liječenju hipertenzije, Raynaudovog sindroma, benigne hiperplazije prostate (olakšava otežano mokrenje), te za dekompenzaciju srca.

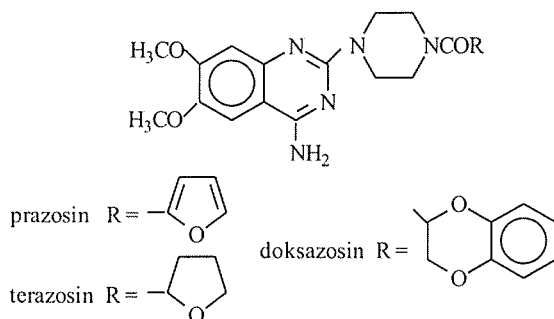
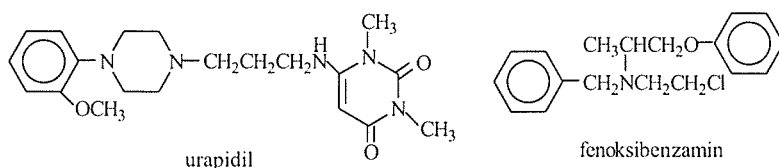
Urapidil je  $\alpha_1$ -simpatolitik (Slika 5), ali ima i središnji hipotenzivni učinak zbog stimulacije serotoninских receptora.

Fenoksibenzamin je nekompetitivni ireverzibilni inhibitor  $\alpha$ -receptora (Slika 5). Kovalentno se veže na receptore te djeluje dugo, jer je za obrat potrebno stvaranje novih receptora. Upotrebljava se u terapiji feokromocitoma i kao regulator disfunkcije mokraćnog mjehura nastale zbog prejake stimulacije  $\alpha$ -receptora.

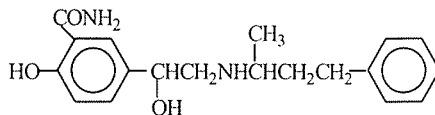
Racemični labetalol je ujedno selektivni  $\alpha_1$ - i neselektivni  $\beta$ -blokator (Slika 6). Za  $\alpha_1$ - djelovanje odgovoran je S,R-stereoizomer, a za  $\beta$ - djelovanje R,R-stereoizomer.

### $\beta$ -Simpatolitici

$\beta$ -Simpatolitici ( $\beta$ -blokatori) su kompetitivni antagonisti  $\beta$ -adrenergičkih receptora. Smanjuju frekvenciju srca, snagu kontrakcije miokarda, minutni

Slika 4.  $\alpha_1$ -simpatolitici

Slika 5. Urapidil i fenoksibenzamin



Slika 6. Labetalol

volumen srca i ukupni rad srca te na taj način smanjuju potrošnju kisika u njemu. Dovode do blagog i postupnog sniženja krvnog tlaka.  $\beta$ -Simpatolitici sprječavaju lipolizu u glikogenolizu, tj. inhibiraju učinke kateholamina na metabolizam. Također smanjuju odgovor organizma na stres, jer zaštićuju srce od ekscesivne simpatičke stimulacije psihičkog i fizičkog porijekla. Indikacije za upotrebu  $\beta$ -blokatora su:

- angina pektoris,
- infarkt miokarda,
- srčane aritmije,
- hipertenzija.

Osim toga upotrebljavaju se u liječenju hipertiroidizma, glaukoma, migrene, anksioznih stanja i tremora.

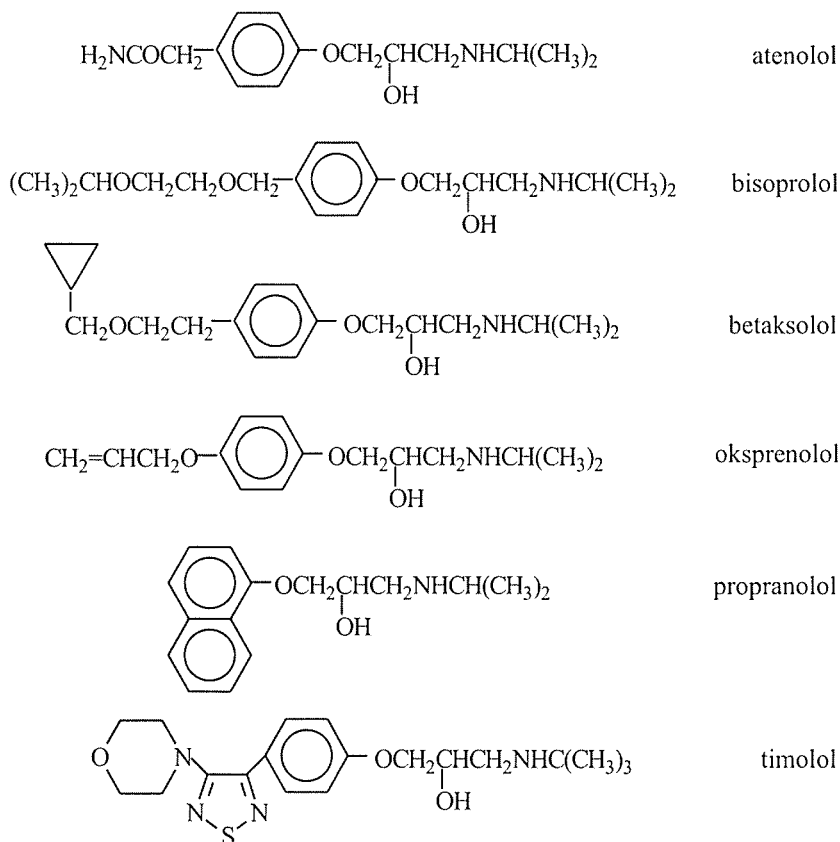
Moguće nuspojave  $\beta$ -simpatolitika su vrtoglavica, gastrointestinalne smetnje, hladnoća u ekstremitetima, bradikardija, zatajenje srca i periferne smetnje cirkulacije. Inhibicija  $\beta_2$ -receptora u bronhima može uzrokovati bronhospazam u bolesnika s astmom. Zbog toga se u tih bolesnika hipertenzija liječi

selektivnim  $\beta_1$ -simpatoliticima. Usljed dugotrajne upotrebe  $\beta$ -simpatolitika povećava se broj  $\beta$ -receptora i izlučivanje noradrenalina pa nagli prekid terapije može uzrokovati infarkt miokarda ili napad angine pektoris (*rebound effect*). Zbog toga se pri kraju terapije doza lijeka postupno smanjuje.

$\beta$ -Blokatori su kontraindicirani kod obstruktivnih bolesti dišnog sustava, bradikardije i dijabetesa s tendencijom spontane hipoglikemije.

$\beta$ -Blokatore možemo razlikovati prema afinitetu za  $\beta_1$  i  $\beta_2$  receptore, prema simpatomimetičkom djelovanju (neki simpatolitici su djelomični agonisti), te prema djelovanju na  $\alpha$ -receptore.  $\beta_1$ -Simpatolitici su kardioselektivni ( $\beta_1$  receptori nalaze se pretežno u srcu), a praktički ne djeluju na  $\beta_2$  receptore bronhija. Ta je selektivnost relativna, jer povećanjem doze djelovanje na  $\beta_2$  receptore postaje klinički važno.

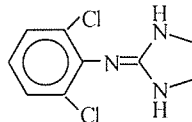
Propranolol, oksprenolol, pindolol, timolol i sotalol najvažniji su neselektivni  $\beta$ -blokatori, a atenolol, betaksolol, bisoprolol, metoprolol selektivni  $\beta_1$ -blokatori (Slika 7). Atenolol je najčešće upotrebljavani  $\beta$ -simpatolitik i općenito jedan od najupotrebljavanijih lijekova.



Slika 7.  $\beta$ -Simpatolitici

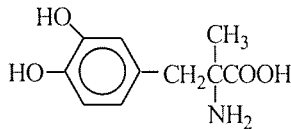
*Neizravni simpatolitici (antisimpatetici)*

Kao što je već rečeno, neizravni simpatolitici smanjuju tonus simpatikusa drugim mehanizmima od izravnih simpatolitika i upotrebljavaju se uglavnom kao antihipertonicima. U prvoj su skupini antisimpatetika klonidin (Slika 8) i srodni spojevi koji smanjuju tonus simpatikusa preko postsinaptičkih  $\alpha_2$ -adrenoreceptora u SŽS (*nucleus tractus solitarius*) i vazomotoričkog centra. Osim toga stimuliraju i presinaptičke  $\alpha_2$ -receptore u perifernom živčanom sustavu i tako smanjuju izlučivanje noradrenalina (mehanizam povratne sprege). Najvažniji je učinak klonidina i srodnih derivata smanjenje krvnog tlaka te frekvencije i minutnog volumena srca. Upotrebljavaju se za liječenje hipertenzije, migrene i ovisnosti o opijatima.



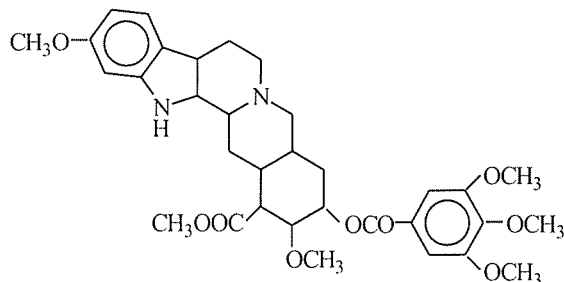
Slika 8. Klonidin

Metildopa (Slika 9) je supstrat za enzime koji sudjeluju u biosintezi noradrenalina. Dekarboksilacijom i hidrosilacijom metildope nastaje  $\alpha$ -metilnoradrenalin, lažni neurotransmitor koji djeluje agonistički na  $\alpha$ -adrenergičke receptore u središnjem i perifernom živčanom sustavu, ali slabije od samog noradrenalina. Upotrebljava se kao antihipertenziv.



Slika 9. Metildopa

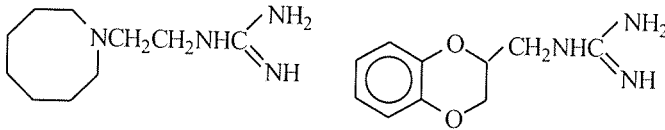
Reserpin je alkaloid biljke *Rauwolfia serpentina*, L. Benthama (Slika 10). Smanjuje količinu noradrenalina u živčanim završecima i tako smanjuje to-



Slika 10. Reserpin

nus simpatikusa. Inhibira  $Mg^{2+}$ -ovisnu ATP-azu, enzim koji djeluje kao protonska crpka i osigurava kiseli pH u vezikulama. Usljed inhibicije tog enzima, povišuje se pH pa noradrenalin i dopamin ne mogu biti protonirani ni skladišteni. Reserpin se upotrebljava kao antihipertenziv.

Gvanetidini i gvanoksani su derivati gvanidina (Slika 11). Kao i reserpin, smanjuju skladišni kapacitet vezikula. Osim toga sprječavaju depolarizaciju aksoplazmatske membrane i tako smanjuju izlučivanje noradrenalina. Upotrebljavaju se u liječenju hipertenzije i glaukoma.



gvanetidini

gvanoksani

Slika 11. Gvanidinski antisimpatetici

**Tablica 1.**  
Simpatolitici i antisimpatetici

Ljekovita tvar	Lijek	Ljekovita tvar	Lijek
atenolol	Atenolol Ormidol Tenormin	losartan	Cozaar Hyzaar
betaksolol	Betoptic	metildopa	Alatan
bisoprolol	Concor	oksprenolol	Hiperdon retard Trasicor
cinarizin	Cinarizin forte Cinedil Stugeron	prazosin	Vasoflex
dihidroergokristin	Brinerdin	propranolol	Propranolol
dihidroergotamin	Ditamin Neomigran	reserpin	Birezid Brinerdin Sinepres
dihidroergotoksin	Redergin Sinepres	sotalol	Darob Gilucor
doksazosin	Tonocardin	timolol	Metablen Timalen Timpotic XE
klonidin	Catapresan	urapidil	Ebrantil
levobunolol	Vistagan liquifilm		

U tablici 1 dan je popis lijekova iz skupine simpatolitika i antisimpatetika registriranih u Hrvatskoj.

## Sympatholytics

by B. Zorc

*S u m m a r y* – Sympatholytics (adrenoceptor antagonist, adrenoceptor blockers) are drugs which block adrenergic receptors.  $\alpha$ -Sympatholytics include ergot alkaloids of the peptide type (ergotamine, ergosin, ergocristine, ergocornine, ergocryptine and their dihydro derivatives), compounds of the phentolamine-type (phentolamine, tolazoline), selective  $\alpha_1$ -sympatholytics (labetalol) and noncompetitive blocker phenoxybenzamine. They are used to control hypertensive crisis or migraine attacks and in diagnosis of pheochromocytoma. Antagonists for  $\beta$ -adrenergic receptors ( $\beta$ -sympatholytics) reverse the positive inotropic and chronotropic effects of catecholamines by blocking  $\beta_1$  receptors in the heart, and block their dilating effect on smooth muscle by blockade of  $\beta_2$ -receptors. They are used for coronary heart diseases, functional cardiovascular diseases, arrhythmia and hypertension.

Nonselective  $\beta$ -blockers are propranolol, oxprenolol, pindolol, timolol and sotalol, and the most important selective  $\beta_1$ -blockers are atenolol, betaxolol, bisoprolol, metoprolol.

Antisymphathetic drugs (clonidine, methyldopa, reserpine, guanethidine, guanoxan) decrease the sympathetic tone by other mechanism. They are mainly used as anti-hypertensives.

(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, 31th Edition (Ur. J. E. F. Reynolds), The Royal Pharmaceutical Press, London, 1996.
3. A. Kleemann, J. Engel, B. Kutschler, D. Reichert, Pharmaceutical Substances, 3<sup>rd</sup> ed., Thieme, Stuttgart-New York, 1999.
4. L. Bencarić, Registar lijekova u Hrvatskoj, 44. izdanje, Udruga zdravstva Zagreb, Zagreb, 2001.