ATROPIN A JEHO MÍSTO V SOUČASNÉ MEDICÍNĚ

Atropine and its position in contemporary medicine

7: 200 - 398, 2005
ISSN 1212-4117

Lenka Davidová, Ilona Maxnerová, Silvie Handschuhová, Jiří Patočka

Jihočeská univerzita v Českých Budějovicích, Zdravotně sociální fakulta, katedra radiologie a toxikologie

Summary

Atropine, a natural alkaloid of the *Atropa belladonna* and other plants of the family *Solanaceae*, is a competitive antagonist of muscarinic cholinergic receptors. Atropine serves as a medicine with diverse pharmacological effects. It reduces the secretion in bronchi and salivary glands, it restricts sweating and causes dilatation of pupils, it lowers the heart frequency and through blocking acetylcholine effects it is active as an antidote in poisoning with organophosphate insecticides and nervous toxins.

Key words: atropine – belladonna alkaloids – pharmacology – toxicology

Souhrn

Atropin, přírodní alkaloid z rulíku zlomocného (*Atropa belladonna*) a ostatních rostlin čeledi *Solanaceae*, je kompetitivním antagonistou muskarinových cholinergních receptorů. Atropin slouží jako léčivo s velmi rozmanitým farmakologickým účinkem. Snižuje sekreci bronchů a slinných žláz, omezuje pocení a rozšiřuje zorničky. Snižuje srdeční frekvenci a blokováním účinku acetylcholinu funguje jako antidotum u otrav organofosforovými insekticidy a nervovými jedy.

Klíčová slova: atropin - belladonové alkaloidy - farmakologie - toxikologie

ÚVOD

Atropin je nejznámějším a nejvýznamnějším reprezentantem skupiny tzv. belladonových alkaloidů. Po chemické stránce to jsou deriváty bicyklického aminoalkoholu propanolu, a jsou proto známy také pod označením tropanové alkaloidy. Alkaloidy tohoto typu jsou typickými sekundárními metabolity rostlin čeledi lilkovitých (*Solanaceae*) a jsou to estery tropanolu s kyselinami (tropová, mandlová, benzoová). Mezi nejznámější patří **hyoscyamin**, jeho racemát **atropin** a epoxidovaný derivát **skopolamin**. Patří sem však i známá návyková látka, alkaloid **kokain**, získávaný z jihoamerické rostliny rudodřevu koka (*Erythroxylon coca*). Čeleď *Solanaceae* zahrnuje přes 3 000 druhů, a řadí se tak k největším čeledím v rostlinné říši. Vyskytují se s výjimkou Antarktidy na všech kontinentech a z ekologického i morfologického hlediska se jedná o neobyčejně pestré čeledi. Mnoho druhů lilkovitých rostlin je spojováno s mytologií a je opředené pověstmi o přípravě čarodějných masť a lektvarů (Müller 1998a,b) jako např. mandragora (*Mandragora officinalis*), rulík zlomocný (*Atropa belladonna*), durman (*Datura stramonium*), blín černý (*Hyoscyamus niger*) nebo vraní oko čtyřlísté (*Paris quadrifolia*) (Martinů a Patočka, 2003). Čeleď zahrnuje léčivé i jedovaté rostliny

(Fodor a Dharanipragada, 1991).

Tropanové alkaloidy vyvolávají u člověka touhu po rychlém a neomezeném pohybu a vyvolávají řadu smyslových halucinací. Mnohé z nich mají povahu létání, rychlé jízdy či divokého tance. Pro intoxikaci je charakteristická ztráta schopnosti rozlišovat mezi skutečností a fantazií a intoxikovaný člověk následně upadá do hlubokého spánku, podobného alkoholickému deliriu (Eugster a Reutter, 1987). Za halucinogenní účinky je odpovědný především skopolamin. Atropin a hyoscyamin, které jsou v uvedených rostlinách také obsaženy, hrají pravděpodobně méně významnou úlohu. Všechny tropanové alkaloidy jsou vysoce toxické a jejich nekontrolovaná aplikace může vést k vážnému poškození zdraví. Protože ve Spojených státech bylo v poslední době zaznamenáno zvýšené zneužívání drog s obsahem tropanových alkaloidů (Halpern, 2004) a ani v České republice tomu nebude jinak, považujeme za potřebné podat o atropinu bližší informace.

HISTORIE A SOUČASNOST

Halucinogenní rostliny s obsahem tropanových alkaloidů sehrály významnou úlohu v historii lidstva. Mají svůj podíl na travičství (Huizinga, 1971; Kotsias, 2002), na čarodějnických procesech stře-

dověku (Miller, 1998a,b; Müller a Wanke, 1998), na náboženských praktikách mnoha civilizací i na současném zneužívání jako halucinogenních drog (Niess et al., 1999). Představují významné nebezpečí zejména pro mládež (Nogue et al., 1995; Tjongson a Salen, 1998; Al-Shaikh a Zablaž, 2005).

Atropin jako chemické individuum byl izolován z rulíku zlomocného Meinem v roce 1831 (Werner, 1985). Záhy pronikl do medicíny jako látka s parasympatolytickým účinkem a stal se modelovou látkou pro syntézu celé řady antagonistů muskarinových receptorů.

CHEMIE

Atropin (DL-hyoscyamin, CAS Number 51-55-8) je tropyl ester kyseliny tropové (obr. 1), bílá krystalická látka s b.t. 114-116 °C a pK_a 3,5. S kyselinami vytváří stabilní a ve vodě dobře rozpustné soli. Nejčastější solí používanou v medicíně je síran atropinu (CAS Number 55-48-1) (atropinium sulfuricum, atropini sulfas), krystalizující také s jednou molekulou vody (CAS Number 5908-99-6) o b.t. 190-194 °C (Budavari, 1996).

Obr. 1. Strukturní vzorec atropinu, tropanového alkaloidu rostlin čeledi *Solanaceae* (lilkovité), který je antagonistou acetylcholinu na muskarinových receptorech. Po chemické stránce se jedná o ester kyseliny tropové (3-hydroxy-2-fenylpropionové, levá část molekuly) s heterocyklickým alkoholem tropanolem (pravá část molekuly). Obě části molekuly jsou významné pro vazbu látky na muskarinový receptor a její farmakologický účinek. Synteticky bylo připraveno velké množství podobných látek, v nichž se obměňovaly obě části molekuly, aniž by došlo ke ztrátě farmakologického účinku. Mnohé z látek byly dokonce mnohem účinnější než atropin jako na příklad ester kyseliny benzilové (difenyldihydroxyoctové) s 3-chinuklidinolem, který pod označením látka BZ dlouho figuroval ve výzbroji armády Spojených států jako psychicky zneschopňující bojová chemická látka (Fusek et al., 1972).

FARMAKOKINETIKA

Atropin se dobře absorbuje z trávicího ústrojí a většiny sliznic. Při inhalaci, např. kouření listů lilkovitých rostlin, se dobře absorbuje plicními alveoly. Přes neporušenou kůži proniká špatně. Do tkání a orgánů proniká velmi dobře a překážkou pro něj není ani placentární či hematoencefalická bariéra. U kojících matek se dostává i do mateřského mléka (Kanto a Klotz, 1988; van Hoogdalem et al., 1991; Ali-Melkilla et al., 1993). Po i.m. podání atropinu zdravým dobrovolníkům byla v krvi naměřena hodnota $t_{max} = 8,4$ min. a poločas vylučování $t_{1/2}$ byl 2,95 hodin (Kentala et al., 1990). Asi 50 % atropinu se váže na bílkoviny krevního séra. Biotransformace atropinu probíhá zejména v játrech a jeho oxidační produkty spolu s nemetabolizovaným atropinem se vylučují převážně ledvinami. 30 až 50 % atropinu je vylučováno močí v nezměněné formě. V moči nebyly nalezeny konjugáty (Kentala et al., 1990).

FARMAKODYNAMIKA

Atropin je nespecifickým antagonistou acetylcholinových receptorů muskarinového typu. Protože proniká přes hematoencefalickou bariéru, má nejen periferní, ale i centrální anticholinergní účinky s pestrým klinickým obrazem.

Účinky na exokrinní žlázy

Atropin tlumí funkci potních žláz. Kůže je proto po podání atropinu suchá a pro současnou vazodilataci teplá. Blokáda pocení spolu s centrálními účinky atropinu může vyvolat hypertermii. Atropin také snižuje sekreci slin. Pro účinek atropinu je proto charakteristické sucho v ústech, které je po větších dávkách atropinu značně nepříjemné a ztěžuje polykání. Podobně již malé dávky atropinu tlumí sekreci žláz v nosní, hltanové, hrtanové a bronchiální sliznici, což má za následek, že sekret je viskózní, hustý a špatně se vykašlává. Sucho v ústech spolu se suchými dýchacími cestami má za následek, že dýchání je namáhavé a řeč chraplavá.

vá. Atropin také blokuje sekreci žaludečních žláz, ale až ve vysokých dávkách.

Účinky na hladkou svalovinu

Na hladké svalstvo vnitřních orgánů působí atropin spazmolyticky. Snižuje tonus a motilitu trávicího ústrojí, a to jak svalstva žaludku, tak tenkého střeva. Účinek na střevní tonus je velmi výrazný a atropin spolehlivě antagonizuje i účinky parasympatomimetik. Atropin relaxuje bronchiální svalstvo a antagonizuje kontrakci bronchů vyvolanou parasympatomimetiky. Vysoké dávky atropinu vyvolávají relaxaci ledvinné pánevičky, uretery a močového měchýře.

Účinky na srdce

Nízké dávky atropinu (0,5 mg) mohou vyvolat přechodnou bradykardii, vyšší dávky vedou k blokádě vagového účinku na sinoaurikulární uzel a tachykardii.

Účinky na oko

Atropin blokuje cholinergní kontrakci *musculus sphincter pupillae*, a vyvolá tak mydriázu. Protože blokuje i cholinergní kontrakci *m. ciliaris*, vyvolá také akomodační paralýzu. Mydriáza přetrvává déle (i několik dní) než porucha akomodace. Způsobuje také fotofobii a rozostřené vidění do blízka.

Účinky na CNS

Atropin dráždí CNS a může vyvolat tzv. centrální anticholinergní syndrom (CAS), způsobený blokádou centrálního cholinergního systému (Schneck a Ruprecht, 1989). Vznik CAS je charakteristický pro otravu atropinem. Ta je doprovázena neklidem, dezorientací, halucinacemi a delirantními stavy. Ke smrti dochází v důsledku paralýzy CNS (Beech et al., 1987).

KLINICKÝ PRŮBĚH AKUTNÍ INTOXIKACE

Citlivost jednotlivých orgánů a rozvoj toxických příznaků se u atropinu zvyšuje se zvyšováním dávky v následujícím pořadí:

Malé dávky (0,5 mg): blokáda sekrece slinných, potních a bronchiálních žláz (sucho v ústech aj.), bradykardie;

Střední dávky (1–2 mg): výrazné sucho v ústech, žížeň, tachykardie (palpitace), mydriáza, porucha akomodace do blízka (neostře vidění);

Vyšší dávky (cca 5 mg): poruchy řeči, polykací obtíže, neklid, bolesti hlavy, suchá horká kůže, snížení peristaltiky, retence moči;

Vysoké dávky (10 mg a více): rychlý a slabý tep, výrazné poruchy vidění, červená, horká a suchá kůže, ataxie, neklid, excitace, halucinace, delirium,

kóma, selhání dechu.

Smrtelná dávka atropinu pro dospělého člověka je odhadována na cca 300 mg. Jako antidota při otravách atropinem lze použít fysostigminu. Fysostigmin salicylát v dávkách od 1 do 4 mg je schopen antagonizovat delirium a kóma vyvolané dávkami atropinu 200 mg a více (Duvoisin a Katz, 1968; Granacher a Baldassarini, 1975; Granacher et al., 1976).

TARAPEUTICKÉ POUŽITÍ

Použití atropinu jako léčiva má dlouhou tradici, i když atropin je stále častěji nahrazován jinými, bezpečnějšími anticholinergiky syntetického původu.

Mydriatikum

V oftalmologii je používán atropin ve formě kapek (1 %) k zamezení srůstu mezi čočkou a duhovkou. K diagnostické mydriáze se již nepoužívá pro jeho dlouhodobý účinek.

Spazmolytikum

Při spazmech trávicího ústrojí je používán atropin p.o. nebo parenterálně v dávkách 0,25 až 1,0 mg podle intenzity spazmu.

Snížení pocení

Při nočních potech u ftiziků se někdy používá atropin v malých dávkách (0,25 mg).

Antidotum při otravě inhibitory acetylcholinesterázy

Tím, že atropin antagonizuje účinek acetylcholinu na všech typech muskarinových receptorů, je specifickým antidotem při otravách inhibitory acetylcholinesterázy, jako jsou organofosfátové a karbamátové insekticidy a organofosforové nervové paralytické látky typu sarinu a somanu (Wagner, 1997). Ve většině případů je atropin kombinován s reaktivátory fosforylované acetylcholinesterázy (pralidoxim, trimedoxim, HI-6), které jsou schopny fosforylovaný enzym defosforylovat a obnovit tak jeho enzymovou aktivitu a fyziologickou funkci (Patočka et al., 2005). Kombinované antidotní prostředky (atropin + reaktivátor) ve formě autoinjektorů jsou součástí ochrany před účinkem nervově paralytických otravných látek ve většině armád (Patočka et al., 2004).

Aplikování atropinu jako antidota při otravách inhibitory acetylcholinesterázy představuje v současné době jeho nejvýznamnější užití v medicíně. I když existují tendence nahradit jej jiným anticholinergikem, je jeho úloha v této indikaci nezastupitelná (Kassa a Fusek, 2000).

ZÁVĚR

Atropin jako přírodní a dobře dostupná látka vstoupil do medicíny v první polovině 19. století a dnes, po více než 150 letech, v ní stále setrvává. I když od té doby bylo připraveno několik set látek s podobným účinkem, nebyl jimi atropin z medicíny zcela vytlačen. Atropin nadále zůstává neocenitelným nástrojem experimentální farmakologie (Herink, 1998) pro svou dostupnost a specifický účinek.

LITERATURA

Herink J. 1998: Atropine-induced convulsions in the septohippocampal system. I. Effects of cannula position and sex. *Acta Medica (Hradec Králové)* 41: 131-134.

Huizinga E. 1971: Murder through the ear. *Pract. Otorhinolaryngol. (Basel)*. 33: 361-365.

Kanto J., Klotz U. 1988: Pharmacokinetic implications for the clinical use of atropine, scopolamine and glycopyrrolate. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 32: 69-78.

Kassa J., Fusek J. 2000: The influence of anticholinergic drug selection on the efficacy of antidotal treatment of soman-poisoned rats. *Toxicology*. 154: 67-73.

Kentala E., Kaila T., Iisalo E., Kanto J. 1990: Intramuscular atropine in healthy volunteers: a pharmacokinetic and pharmacodynamic study. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.* 28: 399-404.

Kotsias B. A. 2002: Scopolamine and the murder of King Hamlet. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 128: 847-849.

Müller J., Wanke K. 1998: Toxic psychoses from atropine and scopolamine [Article in German] *Fortschr. Neurol. Psychiatr.* 66: 289-295.

Niess C., Schnabel A., Kauert G. 1999: Angel trumpet: a poisonous garden plant as a new addictive drug? [Article in German] *Dtsch. Med. Wochenschr.* 124: 1444-1447.

Nogue S., Pujol L., Sanz P., de la Torre R. 1995: Datura stramonium poisoning. Identification of tropane alkaloids in urine by gas chromatography-mass spectrometry. *J. Int. Med. Res.* 23: 132-137.

Patočka J. a kol. 2004: Vojenská toxikologie. Grada Publ., Praha, 178 s.

Patočka J., Cabal J., Kuča K., Jun D. 2005: Oxime reactivation of acetylcholinesterase inhibited by toxic phosphorus esters: in vitro kinetics and thermodynamics. *J. Appl. Biomed.* 3: 91-99.

Schneck H. J., Rupprecht J. 1989: Central anticholinergic syndrome (CAS) in anesthesia and intensive care. *Acta Anaesthesiol. Belg.* 40: 219-228.

Tiongson J., Salen P. 1998: Mass ingestion of Jimson Weed by eleven teenagers. *Del. Med. J.* 70: 471-476.

van Hoogdalem E., de Boer A. G., Breimer D. D. 1991: Pharmacokinetics of rectal drug administration, Part I. General considerations and clinical applications of centrally acting drugs. *Clin Pharmacokinet.* 21: 11-26.

Wagner S. L. 1997: Diagnosis and treatment of organophosphate and carbamate intoxication. *Occup. Med.* 12: 239-249.

*Davidová Lenka et al.
prof.patočka@gmail.com*