

8.1. ANTITUSICI

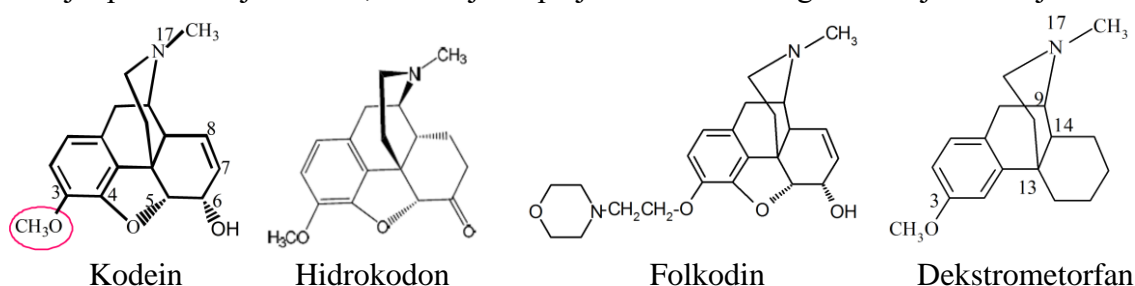
Antitusici su lekovi koji ublažavaju i/ili blokiraju refleks kašlja. Kašalj je protektivni fiziološki refleks koji se javlja i kod zdravih ljudi. Uzrok kašlja mogu biti hemijske supstance kao što su sumpor-dioksid, ozon, hlor, dim, smog; neki lekovi, kao što su ACE inhibitori, izazivaju oslobađanje bradikinina, koji nadražuje disajne puteve i izaziva kašalj; može ga izazvati i hladan vazduh, vežbanje, opstrukcija u plućima. Kašalj treba lečiti ako je prisutan u dužem vremenskom periodu ili je praćen neobičnim simptomima.

Antitusici su lekovi koji se koriste za blokadu refleksa kašlja. Koriste se u situacijama kada je kašalj neproduktivan, tj. suv i izaziva nepotrebnu iritaciju sluzokože. Antitusici mogu biti: centralni (blokiraju centar za kašalj u produženoj moždini) ili periferni (smanjuju nadražaj ili blokiraju receptore za kašalj koji se nalaze u plućima).

U zavisnosti od strukture centralni antitusici mogu biti opioidni (morfin, kodein, etilmorfin, dihidrokodein, hidrokodon, dekstrometorfan, folkodin, noskapin) i neopiodni antitusici (butamirat, pentoksiverin, pipazetat).

8.1.1. Opioidni antitusici

Mnogi opioidi rigidne strukture pokazuju dejstvo antitusika. Ovaj efekat se ne svrstava u opioidne efekte pošto se ne može antagonizovati opioidnim antagonistima. Metoksi derivati morfina (kodein i derivati) imaju bolju bioraspodivnost od morfina, manji rizik od stvaranja zavisnosti i koriste se kao antitusici. Opioidni antitusici deluju tako što blokiraju centar za kašalj u produženoj moždini; razlikuju se po jačini antitusičkog delovanja i neželjenih dejstava



Slika 1. Struktura opioidnih antitusika

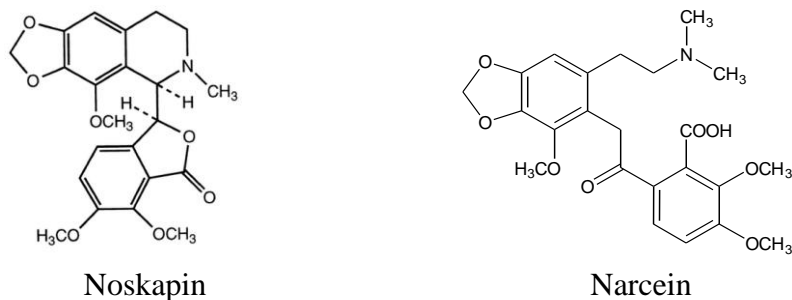
Kodein je metil derivat morfina; deluje pre svega kao antitusik (slabije od morfina) ali i kao slab analgetik. Za dejstvo kodeina važna je doza - kada se daje u malim dozama (15-20 mg) pokazuje dejstvo antitusika i neželjeni efekti (zavisnost, respiratorna depresija i euforija) su malo izraženi. Dugotrajna primena visokih doza kodeina uzrokuje toksikomaniju morfinskog tipa, pošto 5% kodeina podleže reakciji O-dealkilacije dajući morfin. Kodein se

zbog slabe rastvorljivosti koristi u obliku soli- fosfata. U malim dozama često se nalazi u smeši sa analgopireticima.

Hidrokodeon se koristi u obliku soli bitartarata. Aktivniji je antitusik od kodeina (3 puta), jači je analgetik ali izaziva zavisnost.

Folkodin, (5 α ,6 α)-7,8-didehidro-4,5-epoksi-17-metil-3-[2-(4-morfolinil) etoksi]morfinan-6-ol; morfolinoetilmorfin; najznačajniji je i najprepisivaniji opioidni antitusik. Njegovo antitusično dejstvo je 2-3 puta jače od dejstvo morfina i kodeina. Pouzdan je antitusik, nema analgetsko dejstvo, slabiji je depresor disanja, ne izaziva spazme ni povećanje tonusa u gastrointestinalnom traktu i uglavnom je potisnuo prethodno korišćen kodein. Sedativno-opioidno dejstvo folkodina zavisi od doze-u slučajevima predoziranja može se javiti sedacija i respiratorna deprsija.

Dekstrometorfan, (+)-3-metoksi-17-metil-9 α ,13 α ,14 α -morfinan, je metilovani, desnoaktivni oblik kodeinskog analoga racemorfana: za razliku od L-izomera (levorfanola) ne deluje na opioidne receptore, nema analgetičko dejstvo i ne izaziva zavisnost. Koristi se samostalno ili u kombinaciji sa analgoantipireticima. Dekstrometorfan se smatra bezbednim lekom koji se može nabaviti bez recepta. I pored potvrđene bezbednosti, nije namjenjen za lečenje dugotrajnog kašlja izazvanog pušenjem, astmom ili emfizemom.



Slika 2. Struktura opioidnog antitusika noskapina i polusintetskog derivata

Noskapin: [S-(R*,S*)]-6,7-dimetoksi-3-(5,6,7,8-tetrahidro-4-metoksi-6-metil-1,3-dioksolo[4,5-g]izohinolin-5-il)-1(3H)-izobenzofuranon

Narcein: 6-[[6-[2-(dimetilamino)-etil]-4-metoksi-1,3-benzodioxol-5-il]acetil]-2,3-dimetoksi benzoeva kiselina

Noskapin je izohinolinski alkaloid izolovan iz opijuma koji se primarno koristi kao antitusik. Noskapin je ciklični dieter, stuktuno sličan papaverinu. Ima dva hiralna C-atoma: C3 i C5. Prisustvo laktona je uzrok nestabilnosti u baznoj sredini. U vodeno-kiselom rastvoru, uz zagrevanje, noskapin disosuje i nastaje kotarnin (4-metoksi-6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,3] dioksolo[4,5-g] izohinolin). Za razliku od kodeina ne stvara naviku, ne dovodi do euforije, ne deluje depresivno na CNS, disanje i peristaltiku creva.

Narcein je polusintetski antitusik. Dobija se kvaternizacijom noskapina, otvaranjem tetrahidroizohinolinske strukture i oksidacijom sekundarnog alkohola do ketona.

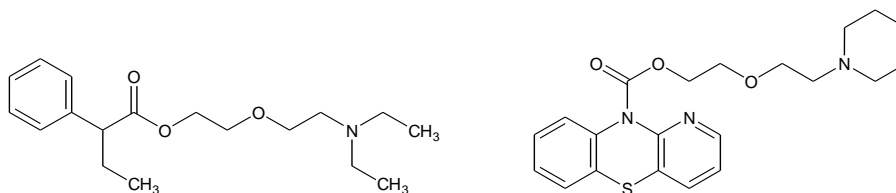
8.1.2. Centralni neopioidni antitusici

Centralni neopioidni antitusici imaju niz prednosti u odnosu na antitusike opioidne strukture:

- ne deluju depresivno na CNS i centar za disanje,

- selektivno deluju na centar za kašalj,
- ne deluju na opioidne receptore i ne dovode do stvaranja zavisnosti,
- imaju veliku terapijsku širinu,
- ne deluju na tonus glatkih mišića GIT i ne dovode do opstipacije,
- dobro se resorbuju iz GIT-a,
- ne stupaju u interakciju sa drugim lekovima.

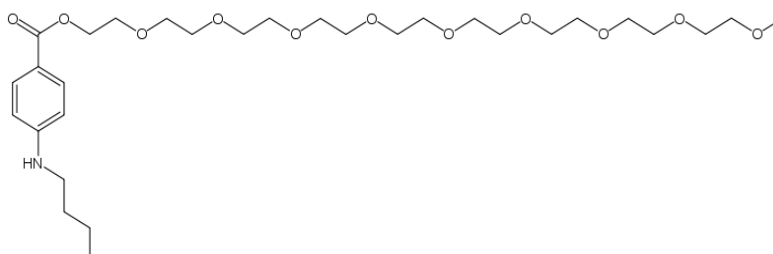
Centralni neopiodni antitusici su butamirat, pipazetat, benzonat, pentoksiverin (karbetapentan).



Slika 3. Struktura butamirata i pipazetata,

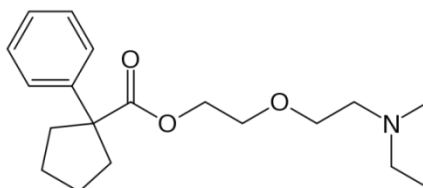
Butamirat, 2-[(2-dietil amino)etoksi] etilestar- α -etilfenil-sirćetne kiseline (fenilbuterna kiseline), je sintetski neopiodni antitusik. U pogledu strukture ne pokazuje nikakvu sličnost sa hemijskom strukturom morfina. Butamirat je dobar antitusik; deluje tako što blokira centar za kašalj u produženoj moždini. Koristi se za ublažavanje akutnog i hroničnog suvog kašlja različite etiologije. Kako ne pokazuje sedaciju butamirat mogu da koriste i deca.

Pipazetat, 2-(2-piperidin-1-il etoksi)etil 10H-pirido[3,2-*b*][1,4]benzotiazin-10-karboksilat, deivat je azafenotiazina. Pokazuje centralno i periferno dejstvo. Iako pokazuje sličnost u strukturi sa derivatima fenotiazina ne pokazuje dejstvo antipsihotika.



Slika 4. Struktura benzonatata

Benzonat je derivat butilaminobenzoata, strukturno sličan lokalnim anestheticima derivatima p-aminobenzoata. Benzonat pokazuje i i periferno i centralno dejstvo. Nije efikasan antitusik kao kodein ali pokazuje manje neželjenih efekata.



Slika 5. Strukture pentoksiverina (karbetapentan)

Pentoksiverin je periferni antitusik sa snažnim dejstvom, ne ispoljava centralna dejstva, strukturno je sličan butamiratu-umesto etil radikala sadrži ciklopentil.

Kao antitusici koriste se i druge grupe lekova. Tako, ako je kašalj prouzrokovan alergijom, koriste se antihistaminici (difenhidramin, koji deluje i centralno). Ako je kašalj posledica bronhokonstrikcije, koriste se simpatomimetici koji su efikasni zbog svog brohodilatatornog dejstva (efedrin, metamfetamin, fenilpropanolamin, izoproterenol). Treba pomenuti i parasimpatolitike koji smanjuju sekreciju respiratornih puteva i na kraju ekspektoranse.

8.2. EKSPEKTORANSI

Ekspektoransi olakšavaju izbacivanje sekreta iz bronhija i traheja. Koriste se kod upale pluća i disajnih puteva kada dolazi do prevelikog lučenja sluzi. U ovakvim slučajevima svakako je preporučljiva dobra hidratacija organizma. Prema mehanizmu dejstva ekspektoransi se mogu podeliti u tri grupe:

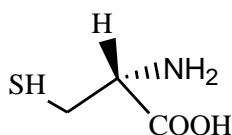
- Sekretolitike koji pojačavaju bronhijalnu sekreciju vode i na taj način razmekšavaju sluz (amonijumhlorid, kalijumjodid, ipekakuana, ekstrakti bršljana, senega);
- Mukolitike koji mijenjaju fizičko-hemijska svojstva sluzi prouzrokujući smanjenje viskoziteta sluzi (bromheksin, acetilcistein, karbocistein, epiprazinon, dornaza alfa);
- Sekretomotorike koji povećavaju pokretljivost sekreta i njihovo izbacivanje putem kašlja.

8.2.1. Mukolitici

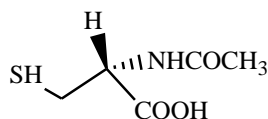
Viskozitet mukusa je u direktnoj vezi sa prisustvom disulfidnih mostova koji omogućavaju međusobno unakrsno povezivanje dugih polisaharidnih lanaca mukusa. Kidanjem disulfidnih veza znatno se smanjuje viskozitet mukusa.

Mukolitici mogu delovati na dva načina:

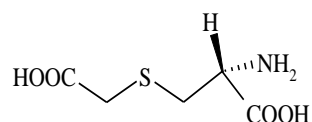
- kidanjem disulfidnih veza (karbocistein, acetilcistein),
- enzimski (proteolitički enzimi-tripsin i himotripsin).



Cistein



Acetilcistein

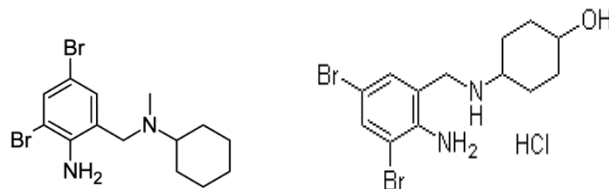


Karbocistein

Slika 6. Struktura mukolitika

Acetilcistein, N-acetil-L-cistein, svojom slobodnom merkaptu grupom dovodi do kidanja disulfidnih veza u mukoproteinima. Za razliku od karbocisteina može se primeniti parenteralno. Koristi se kao antidot kod trovanja paracetamolom, pri čemu deluje kao donor sulfhidrilnih grupa koje reaguju sa toksičnim metabolitima paracetamola.

Karbocistein, S-(karboksimetil)-L-cistein, u strukturi ne sadrži tiolnu funkcionalnu grupu i ne izaziva kidanje disulfidnih veza mukopolisaharida. Smatra se da karbocistein ometa sintezu sluzi u ćeliji. Karbocistein se izlučuje urinom nepromenjen (29 - 85%), a ostatak metaboliše u jetri acetilovanjem, dekarboksilacijom i sulfoksidacijom. Nastali metaboliti su farmakološki neaktivni i izlučuju se kao konjugati sa glukuronskom kiselinom.



Slika 7. Struktura bromheksina i ambroksola

Bromheksin, 2,4-dibromo-6-[[cikloheksil(metil)amino]metil]anilin, je sintetski analog aktivnog biljnog sastojka vazicina, alkaloida koji se nalazi u biljci *Adhatoda vasica*. Bromheksin dovodi do degradacije kiselih mukopolisaharida pojačanim stvaranjem lizozoma i aktivacijom hidrolaza. Kao rezultat ovog dejstva dolazi do smanjenja viskoziteta mukusa. Kombinacije bromheksina sa antibioticima kao što su amoksicilin, cefuroksim, eritromicin i doksiciklin su poželjne, jer bromheksin pojačava koncentraciju antibiotika u plućnom tkivu.

Ambroksol, *trans*-4-(2-Amino-3,5-dibrombenzilamino)-cickoheksanol, je aktivni metabolit bromheksina. Ambroksol podstiče lučenja prirodnog surfaktanta i smanjuje površinski napon bronhijalne sluzi čime se smanjuje prijanjanje bronhijalne sluzi na ćelije disajnih puteva. Kao i bromheksin i ambroksol izaziva pojačano dejstvo antibiotika.