

BUTYLOBROMEK HIOSCYNY I METAMIZOL SODOWY

– szerokie zastosowanie substancji czynnych ze szczególnym uwzględnieniem znaczenia w terapii dolegliwości bólowych towarzyszącym stanom skurczowym

Autor: Dr n. farm. Magdalena Hurkacz

Ból pozostaje jednym z objawów najbardziej uciążliwych w przebiegu wielu chorób. Towarzyszy on człowiekowi od narodzin do śmierci. Od wieków poszukiwano skutecznego antidotum na ból. Obecnie dostępnych jest wiele produktów leczniczych o działaniu przeciwbólowym. Charakteryzują się one różną skutecznością oraz mogą powodować wiele niekorzystnych objawów, które są przyczyną powikłań farmakoterapii analgetycznej. Najbardziej liczną i najczęściej wykorzystywaną grupę leków stosowanych w łagodzeniu bólu stanowią niesteroidowe leki przeciwzapalne o działaniu przeciwbólowym.

Wśród leków przeciwbólowych należy wyróżnić leki działające na ośrodkowy układ nerwowy (OUN) (opioidy) oraz na układ autonomiczny. Substancje należące do tej drugiej grupy mają wpływ na narządy wegetatywne. Dzielą się na substancje działające na układ współczulny i przywspółczulny (parasympatyczny). Działanie przeciwbólowe parasympatykolityków polega na porażeniu receptorów muskarynowych układu przywspółczulnego. Leki działające na układ przywspółczulny są to antagoniści konkurencyjni acetylocholino (ACh), dlatego powodują zniesienie objawów pobudzenia układu przywspółczulnego. Powoduje to przewagę układu współczulnego, dając w efekcie m.in. rozluźnienie mięśni gładkich. Zatem działają rozkurczowo i przeciwbólowo¹.

Hioscyna (skopolamina) o wzorze sumarycznym $C_{17}H_{21}NO_4$ jest pochodną hioscyjminy (IV-rzędowa pochodna amoniowa). Jest to alkaloid tropanowy otrzymywany naturalnie z roślin, między innymi z liści białunia dziesięcierzawego (*Datura stramonium*). Hioscyna jest mieszaniną racemiczną L- i D-hioscyny. W wyniku syntezy z hioscyny jako aminy czwartorzędowej po addycji podstawników (grupy butylowej oraz jonu bromu) powstaje związek trzeciorzędowy o słabym działaniu ośrodkowym. Z cząsteczki hioscyny powstają również metyloazotan hioscyny, metylobromek hioscyny oraz butylobromek hioscyny². Pólsyntetyczne pochodne tych substancji słabo przenikają przez barierę krew-mózg, dlatego są pozbawione działania ośrodkowego i dlatego mają szerokie zastosowanie w medycynie.

Pochodne hioscyny (skopolaminy) – metylohioscyna i butylohioscyna są pozbawione działania ośrodkowego

i mają zastosowanie głównie w zwalczaniu kolki, jako środki rozkurczowe oraz w diagnostyce przewodu pokarmowego^{3,4}.

Przykładem produktu, w którym zastosowano surowiec naturalny jest **Scopolan®**. Wskazaniem do stosowania tego leku są dolegliwości bólowe w stanach skurczowych przewodu pokarmowego (kolka jelitowa, zespół jelita drażliwego), dróg żółciowych (kolka wątrobowa), układu moczowo-płciowego (kolka nerkowa, bóle menstruacyjne, hiperrefleksja wypieracza).

Butylobromek hioscyny jest czwartorzędową amoniową pochodną hioscyny (skopolaminy).

Według kompendium CPS butylobromek hioscyny jest lekiem spazmolitycznym, powodującym rozkurcz mięśni gładkich przewodu pokarmowego, dróg żółciowych oraz układu moczowego⁵.

Innym lekiem, który zawiera pochodną hioscyny i substancję syntetyczną jest **Scopolan® compositum**, zawierający butylobromek hioscyny i metamizol sodowy.

Drugą substancją czynną preparatu Scopolan® compositum jest sól sodowa metamizolu (*metamizolum natricum*). Jest on zaliczany do niesteroidowych leków przeciwzapalnych z grupy pochodnych pirazolonu o działaniu przeciwbólowym, przeciwgorączkowym i przeciwzapalnym^{4,5,7,5}. Działa również słabo rozkurczowo na mięśnie gładkie, uspokajająco i przeciwwysiękowo.

Mechanizm działania metamizolu polega na hamowaniu cyklooksygenazy prostaglandynowej, która bierze udział w przemianach kwasu arachidonowego, będącego mediatorem reakcji zapalnej. Lek hamuje powstawanie prostaglandyn. Niesteroidowe leki przeciwbólowe powodują podwyższenie progu pobudliwości receptorów bólowych. Siła działania leku zależy od dawki i budowy chemicznej.⁶

Preparat **Scopolan® compositum**, będący lekiem złożonym, wykazuje właściwości farmakologiczne obu substancji czynnych. To warunkuje wskazania do stosowania tego leku. Skojarzenie butylobromku hioscyny oraz metamizolu wpływa korzystnie na działanie preparatu, powodując powstawanie synergizmu.

BUTYLOBROMEK HIOSCYNY

Poniższe badania (głównie porównawcze), dotyczą skuteczności działania butylobromku hioscyny w obrębie przewodu pokarmowego oraz układu moczowo-płciowego:

W badaniu Muller-Lissner i wsp.⁷ oceniono skuteczność i tolerancję podania butylobromku hioscyny (dożylnie 10 mg), paracetamolu (dożylnie 500 mg) oraz leczenia skojarzonego tymi preparatami i wpływ na stopień nasilenia kurczowych bólów brzucha. Badanie wykonano w grupie 1637 chorych. Miało ono charakter podwójnie ślepej próby z udziałem placebo. W efekcie, wykazano skuteczność, bezpieczeństwo, dobrą tolerancję butylobromku hioscyny jako monoterapii jak i w terapii skojarzonej, podawanego dwa razy na dobę w obserwacji 3-tygodniowej.

Muller-Krampe B. i wsp.⁸, porównali skuteczność i bezpieczeństwo stosowania butylobromku hioscyny oraz bliżej nieokreślonego preparatu homeopatycznego. Produkty te były stosowane w terapii stanów skurczowych żołądka. Badanie przeprowadzono w grupie 204 dzieci poniżej 12. roku życia. Wykazano tolerancję oraz skuteczność butylobromku hioscyny.

Właściwości przeciwbólowe oraz działanie zmniejszające aktywność jelit wykazali Bonnett T. i wsp.⁹. W pracy przedstawili przypadek zastosowania leczenia butylobromkiem hioscyny chorej z bólem i nadmierną aktywnością jelit po laparoskopii z zastosowaniem neostygminy.

W innym badaniu autorstwa Gutzeit A. i wsp.¹⁰, z udziałem zdrowych ochotników, porównano aktywność przeciwskurczową butylobromku hioscyny i glukagonu w zależności od drogi podania. W przypadku obydwu związków udowodniono analizowane działanie. Ponadto stwierdzono, że skuteczność zależy od drogi podania, a silniejsze działanie obserwowane jest po podaniu dożylnym obu leków. Zaobserwowano także synergizm działania podanego dożylnie glukagonu i domięśniowo butylobromku hioscyny – stwierdzono, że efekt jest szybszy, silniejszy oraz dłużej utrzymuje się wpływ na czynność motoryczną jelita cienkiego.

Khalif IL. i wsp.¹¹ przeprowadzili badanie z udziałem chorych na zespół jelita nadwrażliwego (Irrestible Bowel Syndrom, IBS). Badanym podano butylobromek hioscyny. Stwierdzono, że niezależnie od drogi podania (doustnie – 20 mg, doodbytniczo – 30 mg) zmniejsza się stopień nasilenia bólu, porównywalnie z działaniem drotaweryny. Co więcej, u chorych z postacią biegunkową IBS, zaobserwowano podwyższenie progu odczuwania bólu po podaniu butylobromku hioscyny zarówno w postaci doustnej jak i czopków. Wykazano także, że oba leki mają natomiast niewielki wpływ na czynność motoryczną jelita grubego.

W badaniu (kontrolowanym placebo) Guido N.¹² oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania doustnego lub doodbytniczego butylobromku hioscyny. W efekcie działanie butylobromku hioscyny uznano za korzystne zarówno w formie doodbytniczej jak i po podaniu doustnym, które umożliwiają jego zastosowanie w leczeniu bóli brzucha powodowanych przez skurcze.

Inni autorzy – Sung Wook Song i wsp.¹³ ocenili wpływ terapii dodanej butylobromku hioscyny do morfiny lub ketorolaku na stopień nasilenia bólu towarzyszącego kolce nerkowej. Badanie było randomizowane, prospektywne, podwójnie zaślepienie, kontrolowane. Na podstawie przeprowadzonych analiz, wykazano że dodanie butylobromku hioscyny do terapii, istotnie zmniejsza ból w porównaniu do monoterapii wymienionymi wyżej lekami.

METAMIZOL SODOWY

Ukazało się również wiele publikacji potwierdzających skuteczność działania metamizolu na podstawie badań przedklinicznych i klinicznych.

Mao i wsp. badali skuteczność i bezpieczeństwo działania metamizolu podawanego donosowo w tagodzeniu gorączki u królików. Wykazali, że nowy produkt w postaci roztworu donosowego skutecznie zmniejszał objawy gorączki oraz był dobrze tolerowany¹⁴.

Badaniem mechanizmów działania przeciwbólowego wybranych NPLZ zajmowali się Drogrul i wsp. Na podstawie rezultatów badawczych, udowodniono, że metamizol ma działanie przeciwbólowe obwodowe, co sugeruje, że NLPZ są grupą leków o różnym punkcie uchwytu i mechanizmie działania¹⁵.

Pierre i wsp. badali działanie przeciwzapalne metabolitów metamizolu. Wykazali, że metabolity tego leku są aktywne farmakologicznie wobec enzymu cyklooksygenazy, hamując jej działanie, co ma znaczenie w ograniczaniu reakcji zapalnej i bólu¹⁶.

W innym badaniu, Rezende i wsp. podjęli próbę określenia mechanizmów działania przeciwbólowego paracetamolu i metamizolu na modelu zwierzęcym u szczurów. Indukowane zapalenie kończyn miało na celu określenie właściwości przeciwzapalnych, przeciwbólowych i przeciwgorączkowych obu leków. Stwierdzono, że chociaż oba leki działają poprzez wpływ na izoformy cyklooksygenazy, nie jest całkowicie wyjaśniony mechanizm działania przeciwbólowego¹⁷.

Na podstawie badania klinicznego autorstwa Schmiender i wsp. mającego na celu wykazanie aktywności przeciwbólowej i spazmolitycznej metamizolu, porównano owy preparat z tramadolem (lek przeciwbólowy) i butylobromkiem hioscyny. Probandom podawano dożylnie 2,5 g metamizolu, 100 mg tramadolu lub 20 mg butylobromku hioscyny. Metamizol okazał się lekiem przeciwbólowym silniejszym niż tramadol, a także wykazywał silniejsze działanie spazmolityczne niż butylobromek hioscyny ($p < 0,05$). Badania potwierdziły skuteczność butylobromku hioscyny w bólach kolkowych, pomimo nieco słabszego działania farmakologicznego niż metamizol, choć porównywalnego z tramadolem.

Metamizol znalazł także zastosowanie o potwierdzonej skuteczności w leczeniu bólu pooperacyjnego. Publikacja podsumowująca te badania Edwards J. i wsp.¹⁸ wykazała, że różne produkty zawierające metamizol w dawce

500 mg charakteryzują się skutecznością znacząco większą niż placebo oraz porównywalną z 100 mg tramadolu.

Gosch i wsp.¹⁹ przedstawili publikację podsumowującą doświadczenia, dotyczące stosowania różnych leków przeciwbólowych. Wykazano skuteczność stosowania metamizolu.

PODSUMOWANIE

Produkty lecznicze zawierające pochodne hioscyny, takie jak **Scopolan**[®], wykazują działanie spazmolityczne jako środki rozkurczowe w stanach skurczowych mięśni gładkich przewodu pokarmowego (kolka jelitowa, zespół jelita drażliwego), dróg żółciowych (kolka wątrobowa) i dróg moczowo-płciowych (kolka nerkowa, bóle menstruacyjne, hiperrefleksja wypieracza)²⁰. Produkt złożony – **Scopolan**[®]

compositum oprócz butylobromku, zawiera również metamizol sodowy, składnik o działaniu przeciwbólowym, przeciwzapalnym²¹. Łączenie tych składników ma na celu synergiczne zwiększenie siły działania. Efekt ten został osiągnięty.

Badania przedkliniczne oraz dostępne badania kliniczne wykazują, że butylobromek hioscyny jest lekiem skutecznym we wskazaniach określonych w piśmiennictwie. Z kolei skuteczność i bezpieczeństwo działania metamizolu również ma odzwierciedlenie w piśmiennictwie.

Preparaty zawierające butylobromek hioscyny oraz leki złożone, w skład których wchodzi ta substancja o działaniu przeciwbólowym, rozkurczającym lub przeciwzapalnym, mogą być korzystną alternatywą dla substancji syntetycznych, których farmakoterapię charakteryzuje duża liczba powikłań polekowych.

Dr n. farm. MAGDALENA HURKACZ

Absolwentka Akademii Medycznej we Wrocławiu, obecnie Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu, z uzyskanym tytułem doktora nauk farmaceutycznych w zakresie farmakologii klinicznej – tytuł pracy doktorskiej: „Optymalizacja stosowania kwasu walproinowego w monoterapii i terapii skojarzonej z tiagabiną u dzieci chorych na padaczkę” (2000 r.).

Nauczyciel akademicki Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu, farmakolog kliniczny w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym im. Mikulicza-Radeckiego we Wrocławiu.

Dorobek naukowy:

- 162 prace naukowe;
- Ekspertyzy z zakresu toksykologii dla Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych;

- Organizacja zjazdów naukowych i konferencji o zasięgu ogólnopolskim;
- Wykłady w ramach szkolenia podyplomowego oraz na posiedzeniach towarzystw naukowych: Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego, Towarzystwa Farmakologicznego i Towarzystwa Terapii Monitorowanej;
- Nagroda Rektora AM we Wrocławiu za pracę doktorską oraz nagroda Towarzystwa Terapii Monitorowanej za najlepszą rozprawę doktorską 2000 roku.
- Członek Izby Diagnostów Laboratoryjnych, Towarzystwa Terapii Monitorowanej – sekretarz Wrocławskiego Oddziału, Polskiego Towarzystwa Farmakologicznego, Towarzystwa Farmakologii Klinicznej i Terapii, Polskiego Towarzystwa Diagnostów Laboratoryjnych, International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology oraz Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego (Sekcja Informacji Naukowej)

PIŚMIENICTWO

1. Rang H.P., Dale M.M., Ritter J.M.: Farmakologia kliniczna, M. Wielosz red., Wydawnictwo Czelej, Lublin, 2001.
2. Tytgat G.N.: Hyoscine butylbromide - a review on its parenteral use in acute abdominal spasm and as an aid in abdominal diagnostic and therapeutic procedures. *Curr. Med. Res. Opin.*, 2008 Nov;24(11):3159-73.
3. Danysz A.: Kompendium farmakologii i farmakoterapii dla lekarzy, farmaceutów i studentów. A. Danysz red., Wyd. IV, Wydawnictwo Medyczne Urban i Partner, Wrocław, 2004.
4. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 11-ed., McGraw-Hill, London, 2001.
5. Janiec W., Krupińska J.: Farmakodynamika. Podręcznik dla studentów farmacji. W. Janiec, J. Krupińska red., PZWL, Warszawa, 2002.
6. Kostowski W., Herman Z.: Farmakologia. Podstawy farmakoterapii. Podręcznik dla studentów medycyny i lekarzy. (tom 1), W. Kostowski, Z. Herman red., wyd III, PZWL, Warszawa, 2003.
7. Mueller-Lissner S., Tytgat G.N., Paulo L.G. et al.: Placebo- and paracetamol-controlled study on the efficacy and tolerability of hyoscine butylbromide in the treatment of patients with recurrent crampy abdominal pain. *Aliment Pharmacol Ther* 2006, 23, 1741-1748.
8. Mueller-Krampe B., Oberbaum M., Klein P. et al.: Effects of spascreel versus hyoscine butylbromide for gastrointestinal cramps in children. *Pediatrics International* 2007, 49, 328-334.
9. Bonnett T., Lashen H.: A case of acute post-laparoscopy bowel hypermotility and treatment with hyoscine butylbromide. *J Perioper Pract.*, 2009, 19, 12, 436-437.
10. Gutzeit A. & Binkert C.A., Koh D.: Evaluation of the anti-peristaltic effect of glucagon and hyoscine on the small bowel: comparison of intravenous and intramuscular drug administration. *Eur Radiol*, 2012, 22, 1186-1194.

11. Khalif I.L., Quigley E.M.M., Makarchuk P.A. et al.: Interactions between symptoms and motor and visceral sensory responses of irritable bowel syndrome patients to spasmolytics (antispasmodics). *J Gastrointest Liver Dis.* 2009, 18, 1, 17-22.
12. Guido N. Tytgat Hyoscine Butylbromide, A Review of its Use in the Treatment of Abdominal Cramping and Pain; *Drugs* 2007; 67 (9): 1343-1357.
13. Song S.W., Kim K., Rhee J.E. et al.: Butylscopolammonium bromide does not provide additional analgesia when combined with morphine and ketorolac for acute renal colic. *Emerg Med Australasia* 2012, 24, 144-150.
14. Mao S., Yang S., Bi D.: Pharmacodynamics and Potential Toxicity of Intranasally Administered Dipyron. *Biol. Pharm. Bull.*, 2006, 29(7), 1355-1359.
15. Dogrul A., Imez S., Deveci M.S., Gul H., Ossipov M.H., Porreca F., Tulunay F.C.: The Local Antinociceptive Actions of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs in the Mouse Radiant Heat Tail-Flick Test. *Anesth Analg.*, 2007, 104, 927-35.
16. Pierre S.C., Schmidt R., Brenneis C., Michaelis M., Geisslinger G., Scholich K.: Inhibition of Cyclooxygenases by Dipyron. *British Journal of Pharmacology*, 2007, 151, 494-503.
17. Rezende RM, Franca DS, Menezes GB, dos Reis WG, Bakhle YS, Francischi JN.: Different mechanisms underlie the analgesic actions of paracetamol and dipyron in a rat model of inflammatory pain. *Br J Pharmacol.*, 2008, 153(4), 760-8.
18. Edwards J., Meseguer F., Faura C., Moore R.A., McQuay H.J., Derry S.: Single dose dipyron for acute postoperative pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 9, Art. No.: CD003227. DOI: 10.1002/14651858.CD003227.pub2.
19. Gosch M. I wsp.: Polypharmazie und Schmerztherapie. *Wien Med. Wochenschr.*, 2010, 160/11-12, 286-292.
20. Charakterystyka Produktu Leczniczego Scopolan.
21. Charakterystyka Produktu Leczniczego Scopolan compositum