

NÖVÉNYI SZEREK HELYE A MAI GYÓGYSZERKINCSEBEN

Gyógyszerészet 60. 293-294. 2016.

Pilocarpus jaborandi – pilokarpin

Zomborszki Zoltán Péter

Habár a felfedezését követő hosszú évtizedek alatt felhasználásának sokrétűsége csökkent, az erős paraszimpatomimetikus hatással rendelkező pilokarpin napjainkban is a gyógyászatilag jelentős farmakonok közé tartozik. Hatását a vegetatív idegrendszer muszkarinos acetilkolin receptorainak közvetlen izgatása révén, tartós acetilkolinszerű hatást kiváltva éri el, nikotinszerű hatása nincs. Az emberi szervezetbe juttatott 10-20 mg alkaloid is elegendő a paraszimpatomimetikus hatás eléréséhez. A pilokarpin beadását követően percekben belül 2-3 órán át tartó erős nyálfolyás indul meg, valamint a gyomornedv szekréciója is nagymértékben fokozódik. Mindezek mellett a könny- és verejtékmirigyek, valamint a légutak mirigyének szekréciója is fokozódik. A pilokarpint tartalmazó oldatos szemcsepp a szemben erős pupillaszűkítő hatású (miotikum) [1]. Napjainkban a gyógyászatban főként ez utóbbi tulajdonsága miatt kerül felhasználásra. A pupilla szűk állapotában a csarnokvíz elfolyása szabadabbá válik, így a pilokarpint olyan esetekben alkalmazzák, amelyekben a magas szembenyomás rizikótényező, mint például glaukóma esetén, cataracta- és egyéb szemészeti műtétek után. Manapság már nemcsak az 1-4% pilokarpin tartalmú szemcseppek, hanem szemészeti terápiás rendszerek is rendelkezésünkre állnak. Előnyük a cseppekkel szemben, hogy hatóanyagukat több napon át folyamatosan, megbízhatóan képesek leadni, egyenletes szembenyomás-csökkentő hatást biztosítva. A betegnek nem szükséges napi több alkalommal a szemcseppet alkalmazni, ami nagyban javítja az együttműködését [2].

A glaukóma kezelése mellett napjainkban a pilokarpin újabb terápiás indikációinak feltárása is folyik. Klinikai vizsgálatok alapján a nyál- és könnyelválasztást fokozó hatása miatt az alkaloidot tartalmazó gyógyszerek előnyösen alkalmazhatók az autoimmun eredetű szem- és szájszárazsággal járó Sjögren-szindrómában [3]. *Per os* bevitt pilokarpin a fej/nyaki régiót érintő karcinóma besugárzáson átesett betegek szájszárazságának enyhítésében is jótékony hatással bír, amit szintén a nyálrelválasztás fokozásával, valamint a pilokarpin nyálmirigy-védő hatásával magyaráznak [4, 5]. A pilokarpin diagnosztikában betöltött szerepe is említésre méltó. A napi rutinban cisztás fibrózis diagnózisára a verejtékminták vételét használják. Az alkaloiddal történő iontoforézis által indukált verejtékezés a mintavételt nagyban leegyszerűsíti [6].

A hazánkban forgalomban lévő pilokarpin tartalmú gyógyszerek a glaukóma kezelésében használatos 5-20 mg/ml koncentrációjú oldatos, monokomponensű, vagy timolollal kombinált szemcseppek. A Formulæ Normalesban megtalálható *Ocugutta pilocarpini* és *Ocugutta pilocarpini oleosa* 1% és 2% hatóanyagot tartalmazó változata is. Ezen kívül forgalomban van egy 5 mg pilokarpin tartalmú tabletta, amely a krónikus szájszárazsággal járó kórképekben alkalmazható [7].

A pilokarpin története egy Nyugat-Indiában, Közép- és Dél-Amerikában honos cserjével, a Rutaceae családba tartozó *Pilocarpus jaborandi*val kezdődött (*I. ábra*). A növény 3-7 méter magas cserje, vagy fa, kérge szürkés, sima. Levellei páratlanul szárnyasan összetettek, 2-4 pár levélkével, végén egy csúcsi levélkével. Virágai kicsik, vaskosak, pirosas-rózsaszín színűek, amelyek egy 3-4 cm vaskos kocsányból hajtanak. A növényt és a hozzá morfológiailag és kémiaiilag is nagyon hasonló *P. microphyllus* és *P. pennatifolius*, valamint néhány egyéb, a Rutaceae és Piperaceae családba tartozó növényt, a dél-amerikai őslakosok előszeretettel alkalmazták a gyógyászatban. A „jaborandi” elnevezés a „já-bo-r-andi” kifejezésből ered, ami a helyi indián nyelven azt jelenti, „ami nyáladást okoz”, utalva a növény erős mirigyelválasztást fokozó hatására. Az első írásos emlékünkhöz a növény felhasználásáról a portugál származású *Gabriel Soares de Souza* (1587) nevéhez fűződik. Braziliában töltött éve alatt tanulmányozta a helyi őslakosokat, akik a növény levelének vizes kivonatát szájüregei sebek, afták kezelésére használták. Soares saját tapasztalatai alapján leírta a növény fogfájást csillapító hatását is. A holland származású *Willem Pies* (Guillemo Pieso) 1648-as értekezésében említést tesz a növény szemgyulladások, ödémák és hurutos megbetegedések esetén, valamint antidótumként való felhasználásáról. A bennszülöttek a növény levelének izzadási és vizelet-elválasztást fokozó hatása miatt különféle mérgezési tünetek enyhítésére és a mérgeanyagok kiürítésének gyorsítására használták. A németországi *Georg Marcgrave* 1648-ban megjelent könyvében a *Pilocarpus* fajok gonorrhoea, veseelégtelenség, vesekő és fogfájás kezelésében való felhasználását olvashatjuk [8].

A növény nyugati orvoslásba való betörésére azonban egészen 1873-ig kellett várni, amikor *Symphonio Olympio Cezar Coutinho* braziliai származású orvos

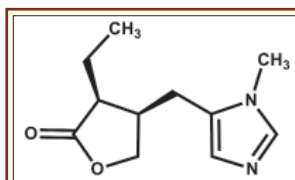


1. ábra: *Pilocarpus jaborandi*

franciaországi tartózkodása alatt a praxisában előszeretettel alkalmazta a magával hozott leveleket izzasztó és nyáleválasztást fokozó hatásuk miatt. Nem sokkal később, 1876-ra már széles körben alkalmazták a *Pilocarpus jaborandi* levelét és annak készítményeit, valamint magát a pilokarpint is a gyógyászatban, többek közt láz, gyomor-, gége-, bronchus- és tüdőgyulladás, influenza, ödémák, pszoriázis, különböző mérgezések, neurózis és veseelégtelenség kezelésére. Az 1920-as évekig, a modern diuretikumok megjelenéséig, erős izzasztó (diaforetikum) hatása miatt a pilokarpin volt az elsődleges szer az ödémák kezelésére, valamint az acetilkolin és származékai felfedezéséig, paraszimptomimetikumként csak a pilokarpin volt elérhető [8, 9].

A pilokarpin (2. ábra) izolálása sem váratott magára sokat. 1875-ben *E. Hardy* Franciaországban és *A. W. Gerrard* Londonban egyszerre, egymástól függetlenül, sikeresen izolálták az alkaloidot a *P. jaborandi* leveléből. Kémiai szerkezetét 1900-ban *Jowett* tárta fel, 1933-ban pedig *Poebbrashenskij* és munkatársai a totálszintézist valósították meg [8, 9]. A tiszta pilokarpin hisztidin eredetű imidazol-alkaloid. A gyógyászatban főként szilárd, kristályos, vízben jól oldódó sósavas sóját alkalmazzák [10, 11].

A pilokarpin farmakológiáját vizsgálva 1876-ban *J. N. Langley* figyelte meg, hogy az alkaloid nem a ganglionokra, hanem a szervek falában lévő muszkari nos acetilkolin receptorokra van hatással. Állítását azzal



2. ábra: *Pilocarpin*

támasztotta alá, hogy a pilokarpin által kiváltott hatás nikotinnal nem, csak atropinnal ellensúlyozható. A részletes farmakológiai mechanizmus leírása *Harnack* (1886) és *Marshall* (1907) nevéhez fűződik [8].

Szemészeti felhasználására először a 19. század végén került sor, amikor *Adolf Weber* miotikumként alkalmazta a pilokarpint tartalmazó oldatot. Szembélyomást csökkentő hatását *Schlegel* írta le, rámutatva a szer glaukómában betöltött fontos szerepére [8].

Mára az említett számos indikáció nagy része a modernbb, célzottabb hatású szerek megjelenésével eltűnt, csupán a pilokarpin természetben betöltött fontos szerepe nem változott a hosszú évek alatt. Az utóbbi években pedig felhasználásainak újabb alternatíváira derül fény. A pilokarpin több, mint száz évnyi felhasználással a háta mögött az egyik legrégebben alkalmazott farmakon. Ez a dél-amerikai cserjéből izolált alkaloid megélte felhasználásának virágzását, majd hanyatlását, de elképzelhető, hogy az újabb klinikai kutatások eredményeként indikációinak köre újra bővülni fog.

IRODALOM

1. *Fürst* Zs.: *Farmakológia*. Medicina, 2001. 151. – 2. *Macoul, K.L., Pavan-Langston, D.*: Arch. Ophthalmol. Chic. III 93(8), 587–590 (1960). – 3. *Rhodus, N.L.*: Oral Dis., 3(2) 93–98 (1997). – 4. *Jacobs, C.D.*: „A Multicenter Maintenance Study of Oral Pilocarpine Tablets for Radiation-Induced Xerostomia | Cancer Network”, *Oncology*. – 5. *Pimentel, M.J., Filho, M.M.V.B., Araújo, M., Gomes, D.Q., Costa, L.J.D.A.*: *Anticancer Res.*, 34(4), 1993–1999 (2014). – 6. *Wing, D., Prausnitz, M.R., Buono, M.J.*: Clin. Physiol. Funct. Imaging 33(6), 436–440 (2013). – 7. „<http://www.ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis/>”. – 8. *Holmstedt, B., Wassén, S.H., Schultes, R.E.*: J. Ethnopharmacol., 1(1), 3–21 (1979). – 9. *Sneader, W.*: Drug Discovery: A History. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2005. – 10. *Glasby, J.S.*: Encyclopedia of the alkaloids. New York: Plenum Press, 1975.1105-1106. – 11. *Boit, H.G.*: Ergebnisse der Alkaliod-Chemie bis 1960. 1961. 753.

ZOMBORSZKI Z., P.: *Pilocarpus jaborandi* – pilocarpine