

Léčiva ovlivňující motorický systém

Jan Strojil
Ústav farmakologie



2. dubna 2009

Jan Strojil Léčiva ovlivňující motorický systém

Úvod Presynaptické látky Periferní myorelaxancia Centrální myorelaxancia Myotonika

Obsah

- 1 Úvod
 - Indikace
 - Fyziologie
- 2 Presynaptická modulace
- 3 Periferní myorelaxancia
 - Nedepolarizující
 - Depolarizující
 - Přímá myorelaxancia
- 4 Centrální myorelaxancia
- 5 Léky potencující transmissi (myotonika)

Jan Strojil Léčiva ovlivňující motorický systém

Úvod Presynaptické látky Periferní myorelaxancia Centrální myorelaxancia Myotonika

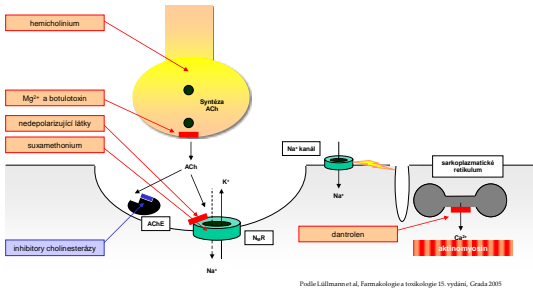
Indikace a klinické využití

- Myorelaxancia
 - intubace, operace, repozice kostí, intoxikace, UPV, elektrokonvulze...
 - spasticita (RS, blefarospasmus)
 - maligní hypertermie, neuroleptický maligní syndrom
 - kosmetika (botulotoxin)
- Léky potencující transmissi
 - ukončení relaxace
 - myastenia gravis
 - Lambertův-Eatonův syndrom



Jan Strojil Léčiva ovlivňující motorický systém

Fyziologie



Paulo Lillman et al. Farmakologie a toxikologie 13. vydání, Grada 2005

Jan Strojil

Léčiva ovlivňující motorický systém

Presynaptická modulace

- Botulotoxin
 - protein tvořený Cl. botulinum
 - presynaptická blokáda
 - blokuje uvolnění Ach
 - inaktivuje SNAP 25

- β-bungarotoxin

Jan Strojil

Léčiva ovlivňující motorický systém

Botulotoxin - indikace

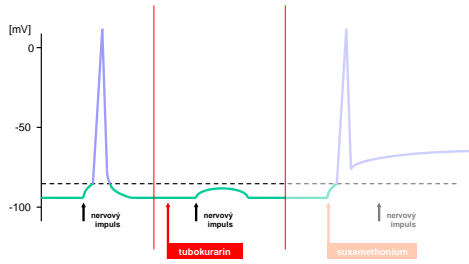
- blefarospasmus
 - spasmus m. orbicularis oculi
- lokální spasmy
- torticollis, DMO
- kosmetika – vrásky, hyperhidróza

Jan Strojil

Léčiva ovlivňující motorický systém

Periferní myorelaxancia

nedepolarizující vs. depolarizující



Jan Strojil

Léčiva ovlivňující motorický systém

Nedepolarizující látky

- Léky odvozené od alkaloidů z rostlin rodu Strychnos a Chondrodendron.
- První zmínka v 15. století, jihoameričtí domorodci užívali extrakt z listů, kořenů a stonků k napouštění šípů.
- Curaré = „jed, který zabíjí ptáky“

Jan Strojil

Drugs affecting motor system

Nedepolarizující látky : historie

- 15. století - Sir Walter Raleigh
 - popsal použití kurare indiány
- 1803 - Alexander von Humboldt
 - přivezl kurare do Evropy
- 1825 - Charles Waterton
 - experimenty na oslech
- 1850 - Claude Bernard
 - experimenty na žábách, mechanismus účinky
- 1912 - Rudolf Böhm a Arthur Lāwen
 - "Über die Verbindung der Lokalanästhetika mit der Narkose, über hohe Extraduralanästhesie und epidurale Injektion anästhetischer Lösungen bei tabischen Magneten"
- 1935 - Harold King
 - struktura d-tubokurarinu
- 1957 - Daniel Bovet
 - Nobelova cena

Jan Strojil

Léčiva ovlivňující motorický systém

Nedepolarizující látky : kurare

- směs
 - hlavní účinné látky jsou d-tubokurarin a toxiferin
- tubokurare, kalabasové kurare
- bez absorpce
 - kvarterní dusík
 - bez VA
- rychlý účinek

Nedepolarizující látky

- **mechanismus:** blokáda ACh-R
- **různá susceptibilita**
 - interkostální svaly poslední
- **nepřehází přes HEB**
 - neovlivňuje vědomí
 - anestezie před relaxací!
- **přímé histaminoliberátory, hypotenze**

Nedepolarizující látky

- **pankuronium**
 - 5x silnější než tubokurarin, rychlejší
 - trvá cca 1 hodinu, vylučuje se ledvinami
- **vekuronium**
 - podobné, rychlejší, kratší
- **rokuronium**
 - velmi rychlé, střední poločas
- **atrakurium**
 - Hoffmanova eliminační kinetika, rychlé
- **mivakurium**
 - výhodné pro dlouhou relaxaci (ventilace)
- **BW 785 U**
 - *rychlý a krátkodobý*

Nedepolarizující látky : vedlejší účinky

- Smrt
 - terapeutické dávky jsou letální
- Histaminoliberace
- Hypotenze
 - hlavně v kombinaci s antihypertenzivy
- Blokáda ganglií

Depolarizující myorelaxancia

- Jak afinita, tak VA
- Suxamethonium
 - dvě ACh molekuly spojené
 - pomalá degradace = dlouhá depolarizace
- Užití: krátkodobá relaxace
 - dnes méně užívané

Depolarizující myorelaxancia

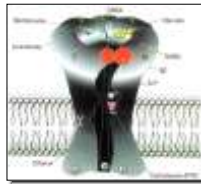
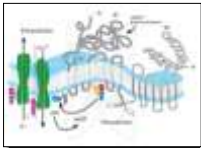
- Vedlejší účinky:
 - bolesti svalů
 - ganglioplegický účinek, vegetativní symptomy
 - hyperkalémie
 - zvýšení nitroočního tlaku
 - nebezpečné kombinace (halotan)
 - maligní hypertermie

Přímá myorelaxancia

- **Dantrolen**
 - blokuje uvolnění Ca ze sarkoplazmatického retikula
 - snižuje sílu kontrakce
 - užívá se u spastických stavů - RS, cerebrotrauma, úrazy míchy
 - léčba maligní hypertermie

Centrální myorelaxancia : mechanismus účinku

- **Mícha**
- **agonisté GABA**
(gama aminobutyric acid)
- **GABA_{A/B} receptory**



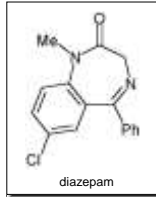
Centrální myorelaxancia : indikace

- **centrální spasticita**
 - sclerosis multiplex
 - cerebrospinální trauma
 - paralýza
 - artritická spasticita
 - chronická bolest zad



Centrální myorelaxancia : benzodiazepiny

- podrobně v **psychofarmakologii**
- alosterický účinek na **GABA_A-R**
- **hlavní látky:**
 - diazepam
 - tetrazepam



Centrální myorelaxancia : ostatní

- **tizanidin** (*Sirdalud*[®])
 - nejasný mechanismus
- **baklofen** (*Lioresal*[®])
 - beta-(p-chlorphenyl)-gamma-aminobutyric acid
 - **přímý agonista GABA_B**
- **mefenoxalon** (*Dorsiflex*[®])
- **guaifenesin** (*Guaiaacuran*[®])



Inhibitory acetylcholinesterázy

- patří do **parasympatomimetik**
- **syntostigmin, fyzostigmin, neostigmin**
 - terminace relaxace
 - v kombinaci s atropinem
 - Myastenia gravis
 - snížení počtu ACh-R, komp. zvýšením Ach
 - Lambertův-Eatonův syndrom
