

HISTORIE SVALOVÝCH RELAXANCÍ: OD INCOSTRINU PO ULTRAKRÁTCE PŮSOBÍCÍ PREPARÁTY NOVÉ ŘADY

A. Kurzová, J. Málek

KAR 3. LF UK a FNKV Praha

Zvláštní skupina farmak

- Vlastnosti jedů
- Nejrozsáhlejší skupina anesteziologik
- SR se zasloužila o
 - Vznik nových chirurgických oborů
 - Rozvoj studia receptorů
 - Vznik farmakogenetiky
 - suxamethonium
 - Výzkum vztahů mezi strukturou molekuly a účinkem
- Trvalý výzkum nových látek, možnost významných objevů

Kurare/ Wourali



- Popínavá rostlina z pralesů jižní Ameriky
- Indiáni mísí kořeny, stonky s dalšími jedovatými rostlinami a jedy ze zvířat
- účinky přírodního kurare - nestandardní
 - hlavní typy:
 - tubokurare (či bambusové kurare) - hlavní toxin je d-tubokurare, derivát isoquinolinu
 - calebas kurare - hlavními toxiny jsou alloferine a toxiferine
 - pot curare - hlavními toxiny jsou protocurare, protocurine a protocuridine
- 1516 Peter Martyr d'Anghera – jed smějí připravovat jen ženy (1. omyl)
- 1596 Sir Walter Raleigh popisuje šípový jed ve své knize *Discovery of the Large, Rich, and Beautiful Empire of Guiana* (jižní Amerika)



Chondrodendron tomentosum



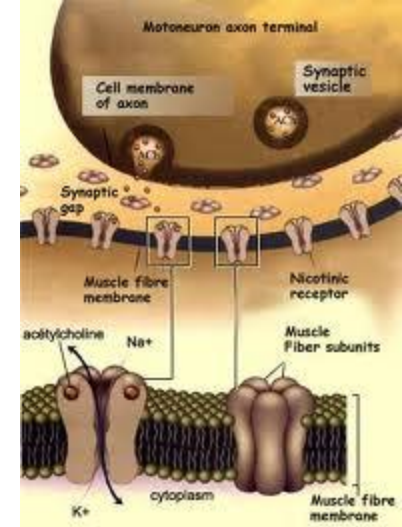
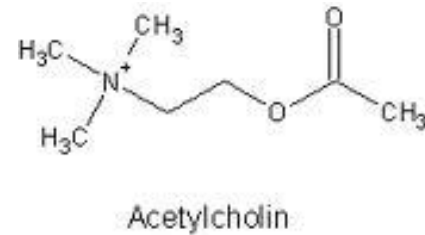
Strychnos toxifera

Kurare v 18. a 19. století



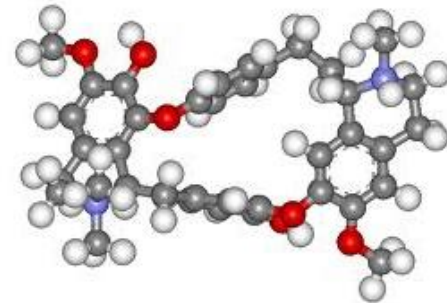
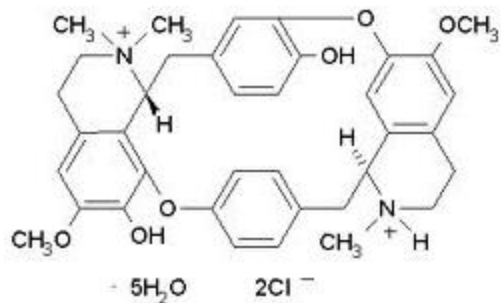
- 1780, opat Felix Fontana - účinek je silnější na příčně pruhované svaly než na nervy či srdce
- 1800, Alexander von Humboldt - vysvětlil jak je toxin připravován z rostlin v oblasti řeky Orinoco
- 1811-1812 Sir Benjamin Collins Brodie (1783–1862)
 - 1811 (- 1945) – wourali působí centrálním útlumem (2. omyl)
 - zvíře po dávce kurare nezemře, pokud je u něj zajištěná umělá plicní ventilace
- 1814 Charles Waterton
 - „**Wourali zabíjí velmi jemně..bez bolesti**“ (3. omyl)
 - prokázal, že králík, osel přežije, pokud je ventilován via tracheostomie
 - terapie hydrofobie a trismu u vztekliny
 - přiváží kurare do Evropy
- 1825 botanik Robert Hermann Schomburgk popínavá rostlina patří mezi rod Strychnos a pojmenoval ji Strychnos toxifera
- 1830 Sewell - pokusy o léčbu tetanu
 - ale nezahrnul UPV => neúspěch
- 1850 George Harley (1829–1896) - kurare (wourali) pomáhá při tetanu či otravě strychninem

Kurare ve 20. století



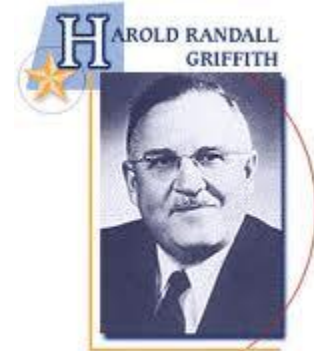
- 1912 Arthur Lawen (Lipsko) izolované pokusy použít kurare v anestezii
- 1933-37 Henry Dale – objev role acetylcholinu v neuromuskulárním přenosu
- 1938 Abram Elting Bennett léčba spastických nervových onemocnění
 - (Richard Gill - spastická paraparesa po pádu z koně, pomůcka při RHB)
- prevence fraktur při elektrošocích v psychiatrii
- 1938 – izolace alkaloidu d-tubocurarinu

Kurare



- Přírodní látka
- Bez přímého vlivu na srdce
 - blok sympatických ganglií => vasodilatace, hypotenze
 - liberátor histaminu => bronchospasmus (hlavně u pacientů s AB)
- 30-40% vyloučeno nezměněno močí, zbytek žlučí
- lišil se způsob použití – malé dávky se zachovalou spontánní ventilací (občas prohlubovanou via mask) či vyšší s UPV
- Indikace: prevence či léčba laryngospasmů (hlavně u alkoholiků a kuřáků)
- 1945 popsána komplikace – aspirace žaludečního obsahu při operaci ileu => jako prevence vhodná endotracheální intubace

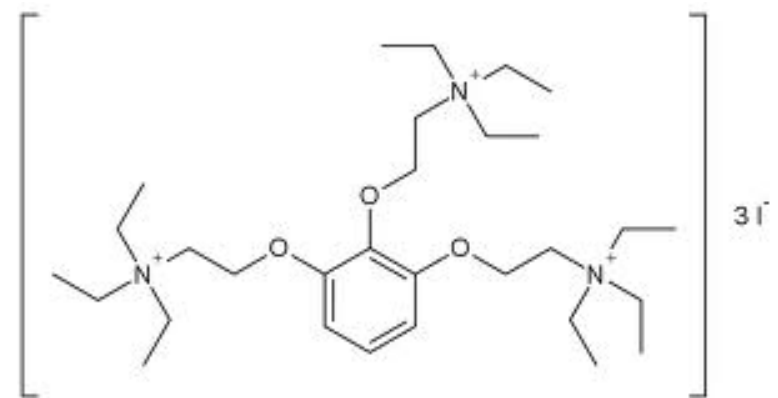
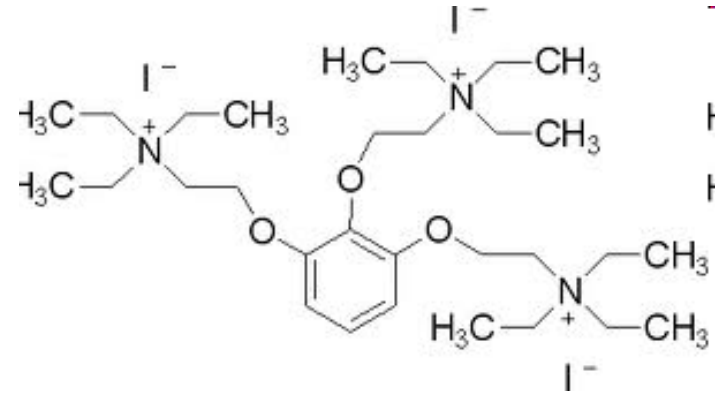
Intocostrin/Intracostin



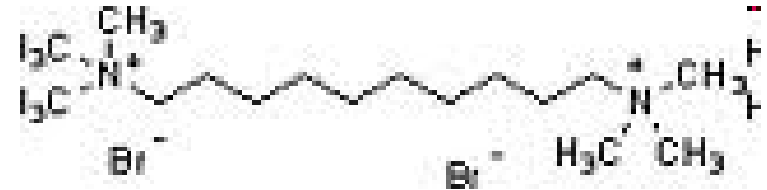
- 1940 – Squibb vyrobil Intocostrin
 - přírodní kurare o standardním účinkem (hodnocený podle poklesu hlavy králíka)
- 1942 – Harold Griffith a E. Johnson použili Intocostrin u 25 pacientů
 - 1. použití: 23.1.1942, Intracostin/ Intocostrin podáno pacientovi v rámci celkové anestezie k appendektomii (cyklopropan)
 - bez nutnosti UPV
 - s použitím antidota - prostigminu
 - => kurare má sedativní účinky
- 1945 Whitacre, Fisher - podali curare 5 pacientům bez CA
 - kurare bylo podáno v dávce až do přerušení ventilace a ztráty vědomí, pak byla zahájena UPV, pacienti po výkonu popisovali bolest při operaci,... => průkaz peroperačního vědomí
- 1947 – Gray – nový způsob anestezie (liverpoolská technika):
 - Hyperventilace, anestezie, analgezie, svalová relaxace, intubace + UPV, antidota – neostigmin+atropin

1947 - gallamine triethiodide (Flaxedil)

- první syntetická náhražka d-tubokurarinu
- minimálně vede k uvolnění histaminu (až velké dávky)
- NU: parasymphatolytický účinek => tachykardie, hypertenze
- exkrece ledvinami

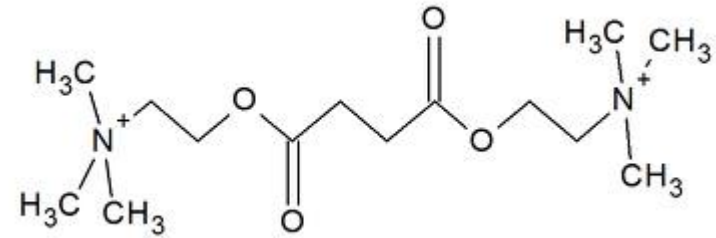


1948 - decamethonium (Eulyssin, Syncurine, Procuran)



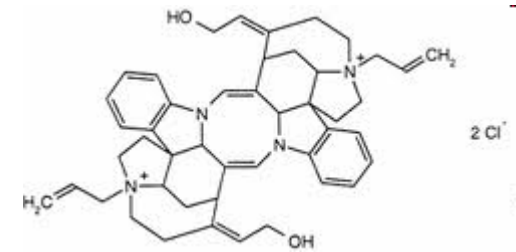
- depolarizující relaxans s krátkou dobou účinku (cca 20min)
- bez klinicky zjevných fascikulací
- NU:
 - ganglioplegické účinky - pokles TK, vasodilatace
 - přídatné dávky vedou k tachyfyaxi (nutnost zvýšit dávku) + problém s obnovou svalové síly => nepřidávalo se.
- Paton, Zaimis
 - hodnocení účinku – pokles hlavy holuba – liší se od nedepolarizujících relaxancií – krk jde do spasmu.
 - neočekávaným překvapením – neostigmin neúčinný
- 1949 – Scurr C. – malé dávky decamethonia k „orální endoskopii“
 - prevence laryngospasmů, k povolení temporomandibulárního kloubu, ...
Vzniklou periodu apney – nutná preoxygenace! Mírná výměna plynů prováděná rytmickým stlačováním dolních žebber (nebo intubace atd.)
- Pentamethonium – Paton – depolarizující relaxans, rychlejší návrat sv. funkcí
- NU: kardiodepresivní účinek s těžkou hypotenzí => neosvědčil se

1952 - suxamethonium (Succinylcholin)

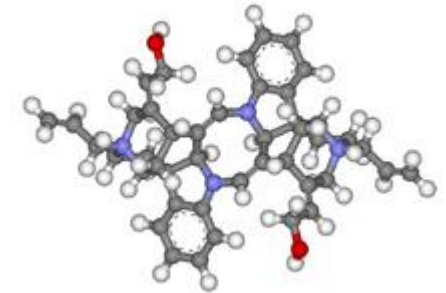


- ultrakrátce působící depolarizační svalové relaxans
- rychlý nástup účinku, crush úvod do celkové anestezie
- dodnes nepřekonatelná výhoda - rychlost nástupu účinku
- NU:
 - myalgie
 - změny srdečního rytmu - bradykardie, arytmie až zástava srdce
 - bronchospasmus
 - zvýšení nitrolebního, nitroočního, intragastrického a intraabdominálního tlaku
 - salivace, bronchorea, zvýšení peristaltiky
 - uvolnění kaliumu z poškozených buněk, rhabdomyolyza
 - (KI: popáleniny, crush, blast sy)
 - možný spouštěč maligní hypertermie
- *Tetrahydroaminacrine*
 - reverzibilní inhibitor cholinesterazy
 - prodlužuje dobu účinku SCHJ na cca 12min.
 - snižuje riziko duálního bloku a bolest po infuzi SCHJ
 - stimuluje obnovu ventilace po CA
- dávka 0,75-1,5 (až 2) mg.kg⁻¹ i.v.
- rozkládán v plasmě cholinesterasou
- exkrece ledvinami (10%)

1967-68 alcuronium (Alloferin)



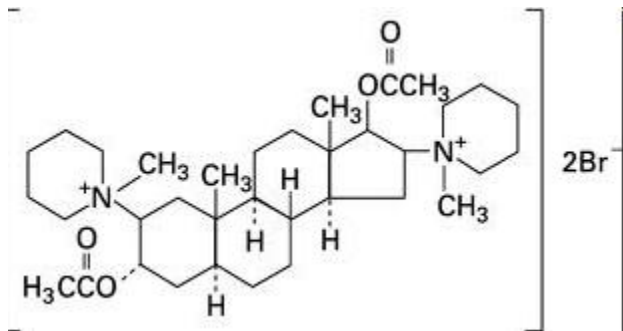
- polosyntetický derivát toxiferinu
- účinky velmi podobný kurare
- NU:
 - liberátor histaminu => kožní projevy, bronchokonstrikce
 - blok sympatických ganglií => hypotenze
 - blok autonomních ganglií => snížení motility střev
- nemetabolizuje se
- 70-90% je vyloučeno nezměněno močí, menší část do žluči
- t_{1/2} 2- 4 h
- tč. není v ČR registrováno



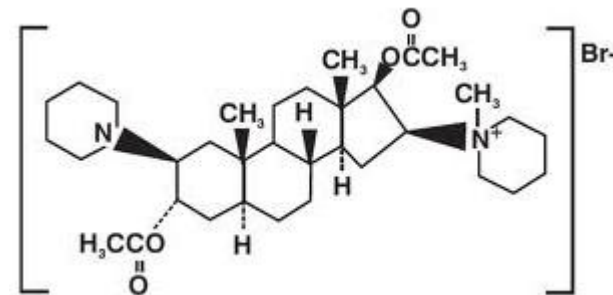
Syntetická steroidní SR

- Obecně:
 - **Dobrá kardiovaskulární stabilita**
 - **Neuvolňují histamin**
- 1967-68 pancuronium (Pavulon)
 - NU: mírná blokáda účinku n. vagus na srdce + inhibice re-uptake noradrenalinu sympatickými nervy srdce => vzestup TF o 20% a zvýšení TK o 10-20%
 - 60-80% eliminováno ledvinami, zbytek je metabolizován játry a vyloučen žlučí
- 1975 vecuronium (Norcuron)
 - Často užíván v dětské anestezii
 - Eliminace převážně stolicí
- 1982 pipecuronium (Arduan)
 - Kumulace, prodloužený účinek
 - Eliminace ledvinami
- 1994 rocuronium (Esmeron)
 - Rychlý nástup účinku (60s)
 - Antagonizace sugammadexem
- 1999 rapacuronium (Raplon)
 - NU: častý vznik brochospasmů s těžkým průběhem (hlavně u dětí)

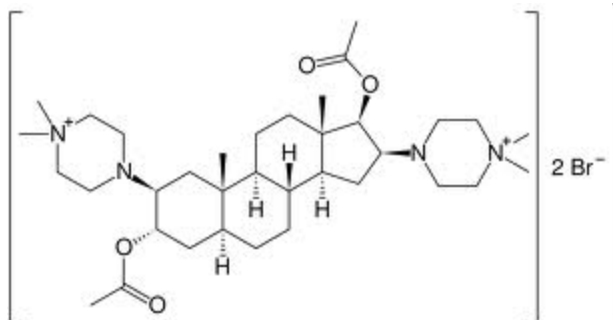
Syntetická steroidní SR



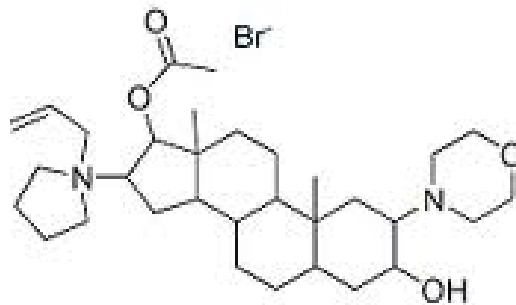
pancuronium



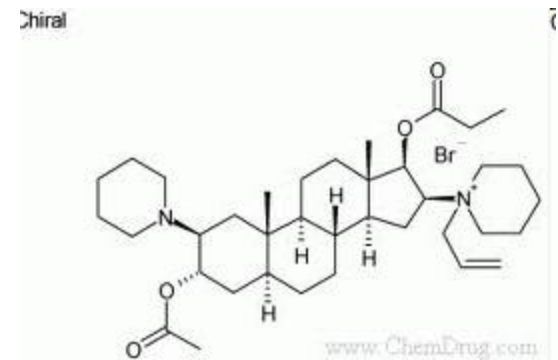
vecuronium



pipecuronium



rocuronium



rapacuronium

Deriváty benzyl isochinolinu

- Obecně:
 - podléhají Hoffmanově eliminaci (atracurium, cis-atracurium)
 - uvolnění histaminu – kožní projevy >> bronchospasmus
- 1981 atracurium (Tracrium)
- 1991 doxacurium (Nuromax)
 - Dlouhý účinek 55-160min, užíván v USA
 - Eliminace v nezměněné formě močí a do žluče
- 1994 mivacurium (Mivacron)
 - Ultrakrátce působící SR
 - Degradace plasmatickou esterázou
- 1995 cis-atracurium (Nimbex)
 - Jeden z 10 isomerů atracuria

Honba za „ideálním SR“

- Ultrakrátký nástup účinku
- Variabilní farmakokinetika odpovídající požadované délce akce (ultrakrátké trvání účinku)
- Selektivní účinek na N Ach receptory (žádné muskarinové vedlejší účinky)

Jaký je současný názor na výběr SR?

Lee, C et al., J Crit Care, 2009

- Pacienti s orgánovou dysfunkcí
 - hepatální dysfunkce: cis-atracurium
 - renální dysfunkce: cis-atracurium, rocuronium + sugammadex
 - myasthenia gravis: rocuronium+ sugammadex
- Rychlé zajištění DC:
 - suxamethonium $0,6 \text{ mg.kg}^{-1}$
 - rocuronium $1,2 \text{ mg.kg}^{-1}$

Další osud vývoje SR

Geyrmek L., J Crit Care, 2009

- Podaří se překonat obtíže a bude syntetizováno „ideální SR“
- Bude syntetizováno anestetikum, které bude mít i význačné myorelaxační vlastnosti
- Problém bude překonán novým nečekaným řešením



Děkuji za pozornost...