

**MUNI
MED**

Myorelaxancia Lokální anestetika

Myorelaxancia

Léčiva uvolňující **spazmy kosterních svalů**

Hladké svaly neovlivňují (= spazmolytika)

Navozují **svalovou relaxaci** = ochabnutí svalstva a neschopnost kontrakce

Základní **klasifikace dle místa účinku:**

- a) **Centrální myorelaxancia** = CNS
- b) **Periferní myorelaxancia** = nervosvalová ploténka

Nervosvalová ploténka

Vlákna kosterního svalu řízena nervovým systémem

Impuls vedou **motoneurony**

Děje na nervosvalové ploténce:

Impuls → **uvolnění Ca^{2+}** v nervu

Exocytóza granul **ACh** → synaptická štěrbina

Vazba ACh na N_M receptory

Otevření Na^+ kanálů → **depolarizace motorické ploténky** → aktivace mechanismu **svalové kontrakce** ve svalových vláknech

Svalová kontrakce

Impuls proniká svalovými vlákny

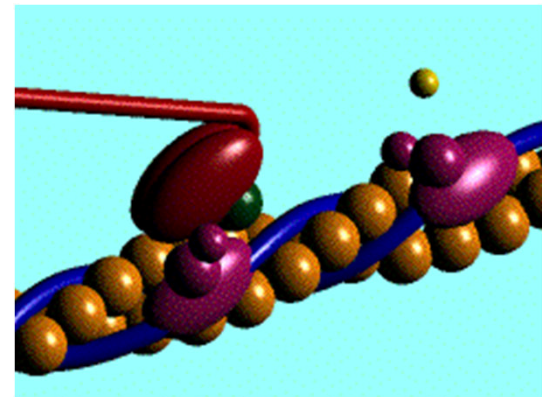
Uvolnění Ca^{2+} ze sarkoplazmatického retikula

Ca^{2+} se váže na troponin

Konformační změny → zasunutí vláken tropomyozinu
mezi vlákna aktinu

Interakce aktinových vláken s myozinovými hlavami

Oddělení aktinu a myozinu vyžaduje ATP



Klasifikace myorelaxancií

Mechanismus účinku



Centrální

Baklofen

Benzodiazepiny:

Tetrazepam

Diazepam

Klonazepam

Thiokolchikosid

Mefenoxalon

Tizanidin

Guajfenesin

Orfenadrin

Periferní

Presynaptická: botulotoxin

Postsynaptická:

Depolarizující (suxamethonium)

Nedepolarizující (alkuronium, pankuronium,
vekuronium...)

Centrální myorelaxancia

MÚ: tlumí přenos motorických impulsů v míše a CNS, snižují klidový tonus svalů, neomezují volní kontrakce

podrobněji MÚ:

- útlum nervových impulsů, reflexů a spastických reakcí (na úrovni receptorů, napěťově řízených Na⁺ kanálů a Ca²⁺ kanálů)
- zesílení inhibičního účinku neurotransmiteru kyseliny γ -aminomáselné (GABA)

NÚ: útlumem činnosti CNS → sedace, zmatenost

Centrální myorelaxancia

- akutní bolestivé spazmy
- p.o., parenterálně

Indikace:

- revmatismus se svalovými spasmy
- postižení *n. ischiadicus* (spasmy hlubokého paravertebrálního svalstva, útlaky v intervertebrálních kanálech)
- spastické poruchy po obrně, spinálního původu, po úrazech...

myorelaxace dosahuje **slabší intenzity** ve srovnání s periferními myorelaxancii

Centrální myorelaxancia

Baklofen

MÚ: agonista GABA_B-receptorů

- Aktivace GABA_B-receptorů → **inhibice uvolňování excitačních neurotransmiterů presynapticky**
- Tlumí aktivaci motorických neuronů míchy
- Neuromuskulární transmise není ovlivňována
- Sklerosis multipl., DMO, spasmy po úrazech mozku a míchy
- Účinek antinocicepční

Zástupci centrálních myorelaxancií

– Baklofen

– **Benzodiazepiny:**

– Tetrazepam (Myolastan[®])

– Diazepam (Apaurin[®])

– Klonazepam (Rivotril[®])

– Thiokolchikosid (Muscoril[®])

– Mefenoxalon (Dorsiflex[®])

– Tizanidin (Sirdalud[®])

– Guajfenesin (Guajacuran[®])

– Orfenadrin (Neodolpasse[®])

MÚ: Zesilují působení GABA

Psychofarmaka 5 účinků:

Anxiolytický

Hypnotický

Myorelaxační

Antikonvulzivní

Amnestický

Nízké dávky působí
expektoračně,
vyšší myorelaxačně
a anxiolyticky

Periferní myorelaxancia

- působí přímo na nervosvalové ploténce
- inhibují zde přenos vzruchu:

1.) Presynapticky

- ↓ uvolňování ACh
- **botulotoxin**

2.) Postsynapticky

- ovlivněním nikotinových receptorů (N_M)
 - Nedepolarizující myorelaxancia
 - Depolarizující myorelaxancia

Postsynapticky působící látky nedepolarizující

První zmínka v 15.století, jihoameričtí domorodci užívali extrakt z listů, kořenů a stonků k **napouštění šípů** - nejstarším představitelem této skupiny je alkaloid **tubokurarin**

MÚ: kompetitivní **antagonisté** N_M -receptorů

NÚ: uvolnění HIS (bronchokonstrikce, synkopy)

Postupná relaxace: oční svaly → žvýkací svaly → svaly končetin a krku → svaly trupu a břicha → bránice

Pouze parenterální podání

Účinek slábne, je **zvratný** – **kompetice o receptory**



Zástupci nedepolarizujících PM

- Dlouhodobě působící (1-2 h): tubokurarin, pankuronium, pipekuronium, vekuronium
- Krátce působící (10-30 min): alkuronium, atrakurium
- IND: dlouhotrvající operace – **myorelaxace** v operačním poli, umožnění umělé plicní **ventilace**
- Předávkování → **antidotum = inhibitory acetylcholinesterázy** (neostigmin, pyridostigmin...)

Postsynapticky působící látky depolarizující

MÚ: stimulují N_M receptory a otevírají Na^+ kanály stejně jako ACh → vyvolávají depolarizaci, která však trvá **delší dobu** → ztráta elektrické dráždivosti = depolarizační blokáda

- pomalé odbourávání – zůstávají na receptoru
- zprvu se objevují **záškuby svalů**, pak nastává totální myorelaxace
- **NÚ:** poruchy srdečního rytmu (hyperkalémie), **zvýšení NOT** (glaukom), **maligní hypertermie**

Zástupci depolarizujících PM

Dekamethonium

Suxamethonium (sukcynylcholinjodid)

Indikace:

- vhodné pro velmi krátkou relaxaci (3-5 min)
- pro tracheální intubaci
- ortopedické manipulace – repozici luxací a fraktur

Maligní hypertermie

- Vzácná **nežádoucí reakce** na podání **periferních depolarizujících myorelaxancií** (suxamethonium) nebo **celkových anestetik** (halotan)

Mechanismus:

- **defekt receptoru**, který kontroluje uvolňování Ca^{2+} ze sarkoplazmatického retikula svalů
- V myocyty se prudce zvyšuje Ca^{2+} → kontrakce, zvýšený aerobní a anaerobní mtb.
- Rychle se vyvíjející **hypertermie, křeče**, laktátová acidóza...
- 60 % neléčených případů končí **smrtí**
- Terapie: podání **dantrolenu**, **chlazení pacienta**

Dantrolen

- myorelaxans
- sval ovlivňuje jiným mechanismem než látky předchozí

MÚ: blokáda uvolňování Ca^{2+} ze sarkoplazm. retikula

- snižuje sílu kontrakce, nepůsobí na hladké svaly a myokard

Indikace: u spastických stavů, na léčbu maligní hypertermie

MUNI
MED

Lokální anestetika

Lokální anestetika

– reverzibilní blokáda tvorby a vedení vzruchu v senzitivních nervových vláknech

MÚ: blokáda Na⁺ kanálů

– vyvolávají **místní znecitlivění a ztrátu vnímání bolesti** (zachováním svalových pohybů)

– Vnímavost nervových vláken k LA:

vegetativní > **senzitivní** > motorická

– nejdříve mizí vnímání tepla, pak bolesti, nakonec dotyku

Vedlejší účinky LA

MÚ: blokáda Na⁺ kanálů – zamezují vzniku a vedení akčního potenciálu

Další účinky:

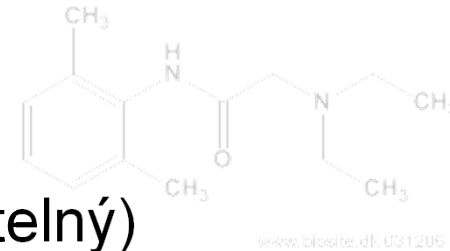
- **vazodilatační** (blokáda vláken sympatiku)
- **antiarytmický** (ovlivnění Na⁺ kanálů v myokardu)

Systemová aplikace: toxicita, ovlivnění Na⁺ kanálů, např. buněk CNS (trnutí jazyka, třes, křeče) a myokardu (poruchy srdečního rytmu); alergie (i při lokální aplikaci)
Fugu (tetrodotoxin)

Chemická struktura LA

LA jsou **amfifilní látky**:

- lipofilní aromatická skupina
 - hydrofilní dusíkatý zbytek (ionizovatelný)
- propojeny **esterovou nebo amidovou** vazbou



Klasifikace:

- **Estery** – **kokain, prokain, benzokain, tetrakain**
 - průnik do CM → narušení funkce kanálu
- **Amidy** – **lidokain, trimekain, mepivakain, artikain, bupivakain, ropivakain, cinchokain**
 - průnik přes CM do cytosolu → narušení funkce kanálu

Fyzikálně-chemické vlastnosti

- přes membrány proniká **nedisociovaná forma**
- vlastní účinek má **disociovaná forma**
- LA jsou **slabé báze**, **účinnost LA je závislá na pH tkáně**, na poměru ionizované/neionizované formy

Fyziologická tkáň: pH = 7,35

LA.HCl → 25% LA **absorbuje se**

LA 10% + H⁺ → 90% LAH⁺ **působí**

75% LAH⁺ **neabsorbuje se**

Fyzikálně-chemické vlastnosti

Zánětlivá tkáň: pH = 6,4

LA.HCl → 4% LA absorbuje se

LA 10% + H⁺ → 90% LAH⁺ působí

96% LAH⁺ neabsorbuje se

Farmakokinetika LA

- absorpce závisí na koncentraci v místě vpichu, dávce, fyz.-chem.vl. LA a na prokrvení (uplatňuje se jen při podání na kůži a sliznice)
- průnik do nervu závisí na **průměru a myelinizaci** (do 5 min.)

Amidy

- silná **vazba na plazmatické bílkoviny**
- **dlouhý biologický poločas**
- metabolizace v játrech (CYP450), nealergizují

Estery

- slabá vazba na plazmatické bílkoviny
- **hydrolyzovány** rozštěpením esterové vazby **plazmatickými esterázami** (metabolity – alergeny)

Vazokonstrikční přísady

- kompenzace vazodilatačního působení – **přidání snižuje toxicitu**
- zpomalují rychlost resorpce LA z místa aplikace do systémové cirkulace → **prodlužují dobu účinku + zvýšení účinku**
- sníží aktuální hladinu LA v krvi o 30-50% → **snížení NÚ**
- riziko místní ischemické nekrózy

Zástupci:

adrenalin

noradrenalin

nafazolin

Způsoby aplikace LA

Povrchová (topická) anestezie

- nervová zakončení ve sliznici
- sliznice, rohovka, jícn, dýchací cesty, močové cesty
- roztoky, gely, masti, spreje, čípky

Infiltrační anestezie

- infiltrace partií, v nichž bude výkon proveden
- subkutánní, intradermální, intramuskulární
- blokace sensorických zakončení a drobných nervů
- nízké koncentrace LA i vazokonstrikční přísady

Způsoby aplikace LA

Svodná anestezie

- bloky velkých senzitivních nervů a pletení
- regionální (opich nervu)
- epidurální → blokáda kořenů míšních nervů

Subarachnoideální anestezie

- intrathekální (uvnitř mozkových plen), spinální, lumbální anestezie
- aplikace do páteřního kanálu, vždy **bez vazokonstrikční přísady**

Zástupci esterových LA

Kokain

- První známé LA (použití od 1884)
- Oftalmologie, ORL – povrchová anestezie

Prokain

- Pomalý nástup účinku
- Infiltrační a svodná anestezii (nevstřebává se kůží)

Tetrakain

- Rychlý nástup účinku
- Vysoce toxický → pouze pro povrchovou anestezii ústní dutiny a hltanu (kombinace s chlorhexidinem)

Benzokain

Zástupci amidových LA

- Nejužívanější lokální anestetika
- **Alergické reakce jsou vzácné**
- Účinnější, pomaleji se metabolizují

Trimekain

- univerzální, pro všechny typy lokální anestezie
- používán i jako **antiarytmikum**

Lidokain

- univerzální lokální anestetikum
- používán i jako **antiarytmikum**
- je součástí EMLA[®] krému a náplasti (směs lokálních anestetik lidokain a prilokain)

Další zástupci amidových LA

Mepivakain

- Stomatologie, má vlastní **vazokonstriční účinek**

Bupivakain, levobupivakain

- **Epidurální anestezie** v porodnictví
- Všechny druhy lokální anestezie
- Kardiotoxický

Prilokain

- Jen povrchová anestezie

Cinchokain

- Lokální anestezie u hemoroidů