



INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Farmaceutická chemie I.

2. rok studia

Myorelaxancia

Doc. PharmDr. Oldřich Farsa, Ph.D.

Myorelaxancia

- způsobují relaxaci příčně pruhovaného (kosterního vůlí ovládaného) svalstva (× spasmolytika relaxují hladké svalstvo)

Rozdělení myorelaxancií

1. Periferní (přímá) myorelaxancia

- působí na acetylcholinové N-receptory kosterního svalstva

a) stabilizující myorelaxancia – antagonisté N-receptorů

b) depolarizující myorelaxancia – agonisté N-receptorů

- trvalá stimulace N-receptorů ⇒ depolarizace buněk ⇒ funkční antagonismus: další vedení vzruchu nemožné, žádná svalová kontrakce

c) nepřímá myorelaxancia: botulotoxin

inhibuje irreverzibilně vyplavování acetylcholinu

2. Centrální myorelaxancia

- působí v CNS
- strukturně velmi heterogenní skupina
- látky s různými mechanismy účinku

Stabilizující myorelaxancia

- antagonisté N-receptorů v bb. kosterního svalstva
- použití: chirurgické zákroky
- struktury odvozené od kurarových alkaloidů

Kurare: šípový jed jihoamerických Indiánů

- příprava z různých rostlin
- obsahovalo složitou směs alkaloidů

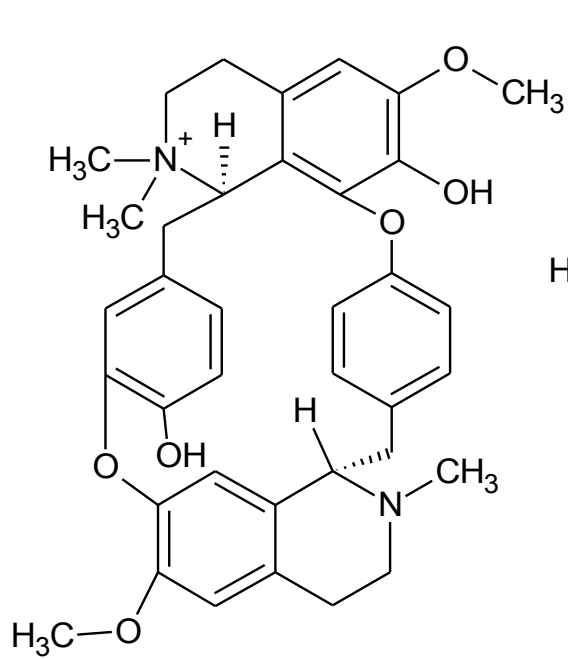
Rozdělení kurare: dle přípravy a balení, v němž se dostávalo do Evropy

1. Tubokurare: v dutých bambusových tyčích
2. Kalebasové kurare: v lahvovitých tykvích (z rostlin z rodu *Strychnos*)
3. Kotlové kurare: v keramických nádobách

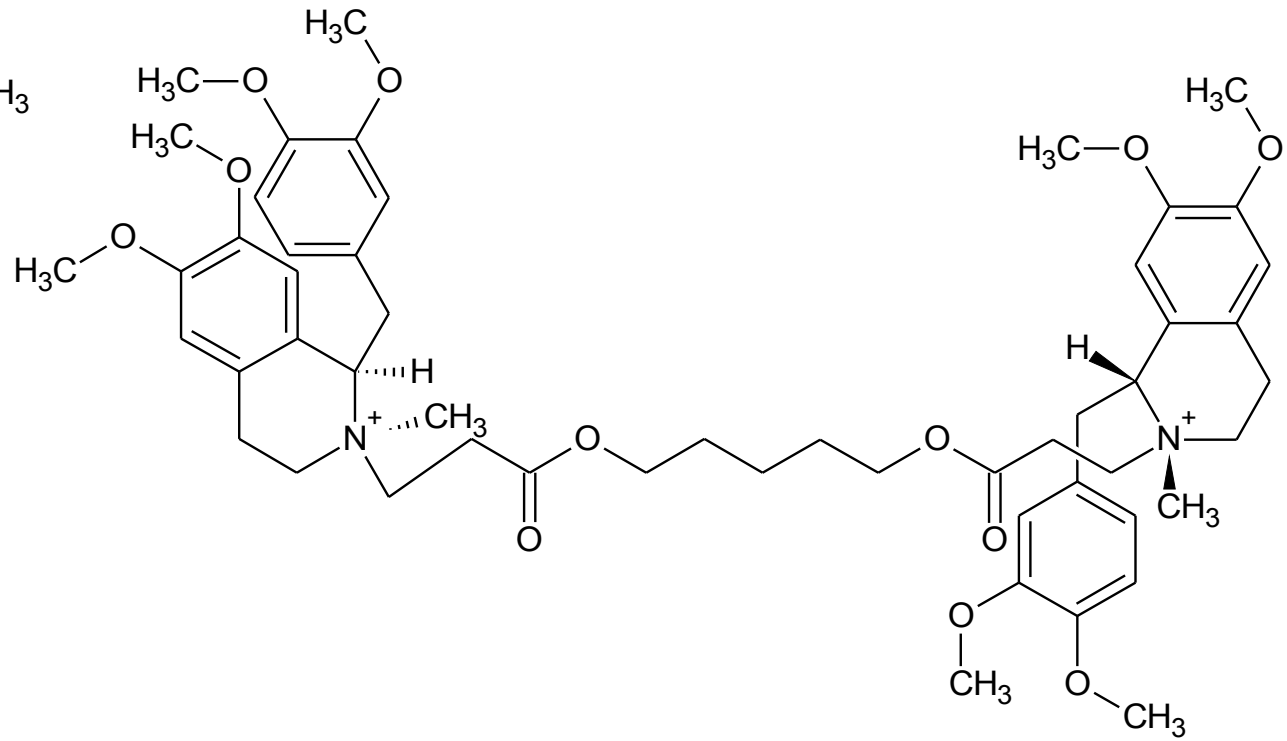
Strukturní typy:

1. Benzyltetrahydroizochinoliny: tubokurarin (z tubokurare)
atracurium-besylát (syntetický) aj.
2. Deriváty indolu: toxiferin C
alkuroniumchlorid
3. Bazicky subst. steroidy: vekuronium-bromid
pankuronium-bromid
rokuronium-bromid

1. Benzyltetrahydroisochinolinyl



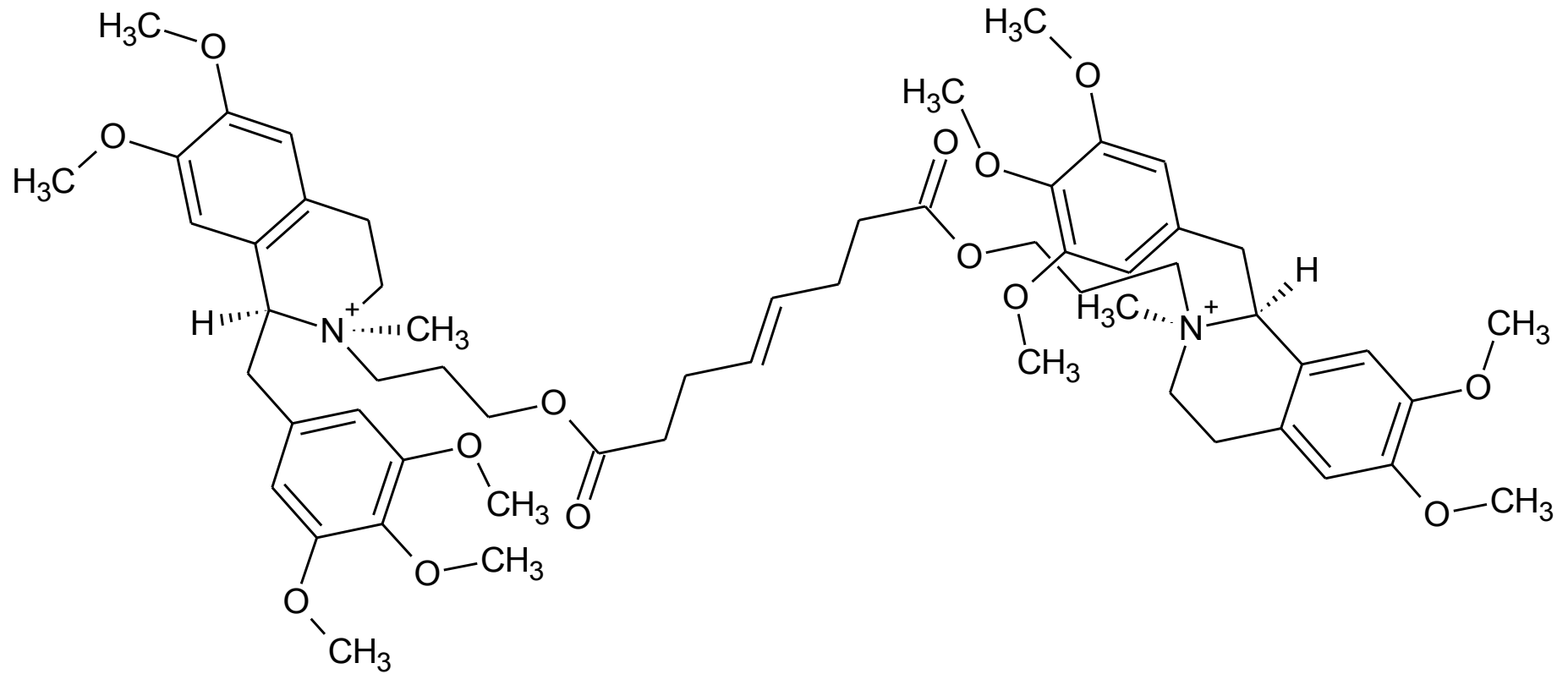
tubokurarin



atrakurium

•jako besylát
Tracrium ® inj. sol.

1. Benzyltetrahydroisochinoliny (pokračování)

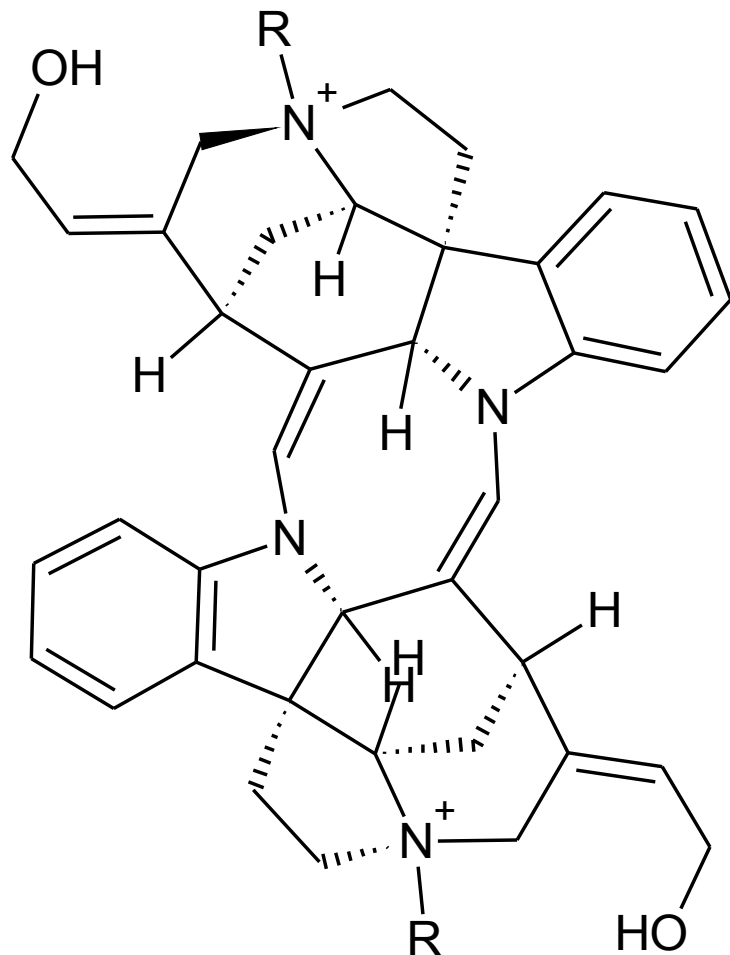


mivakurium

•jako besylát

Mivacron® inj. sol.

2. Deriváty indolu



R = -CH₃

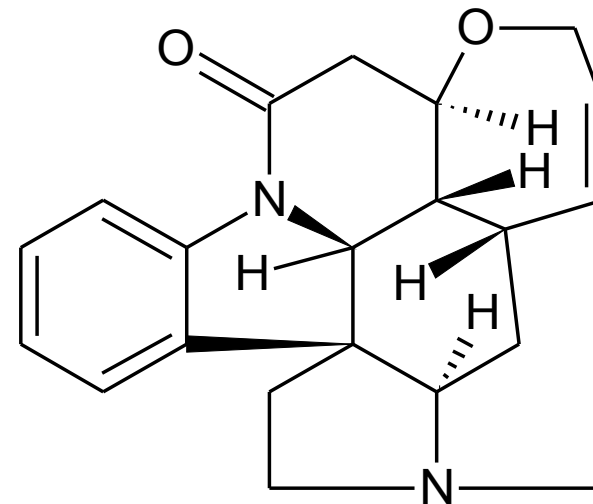
•přírodní

R = -CH₂CH=CH₂

•jako dichlorid

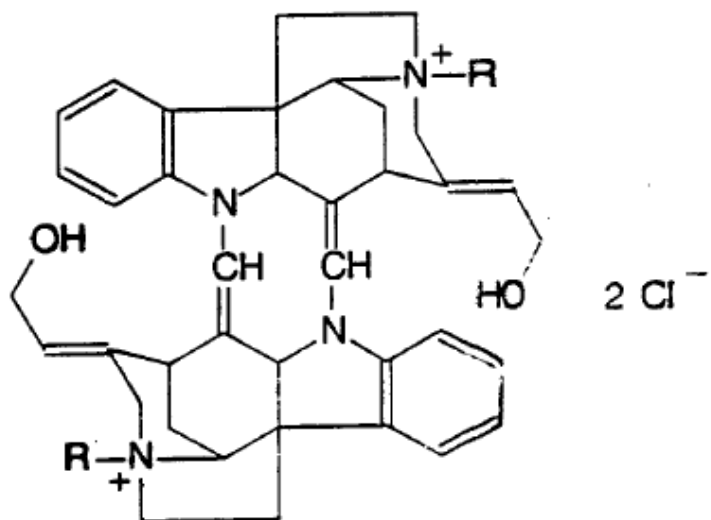
toxiferin C

alkuronium



- pro srovnání: **strychnin**
- ze *Strychnos nux vomica*
- v nízkých dávkách byl užíván jako centrální analeptikum (obsolentní)

Stereochemie: „symetrie hracích karet“



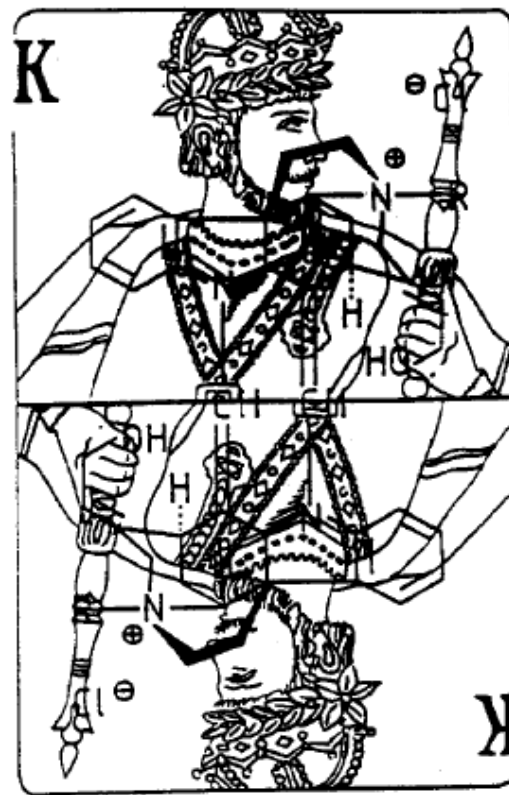
2 Cl⁻

R = CH₃

C - Toxifenin I

R = CH₂-CH=CH₂

Alcuroniumchlorid



toxiferin C
alkuronium-chlorid

- strukturní podobnost se strychninem, rovněž indolový alkaloid
- dimer
- 2x pentacyklický systém
- 2 kvartérní amoniová seskupení

Stereochemie:

- chirální
- obsahuje C2 osu symetrie: „symetrie hracích karet“

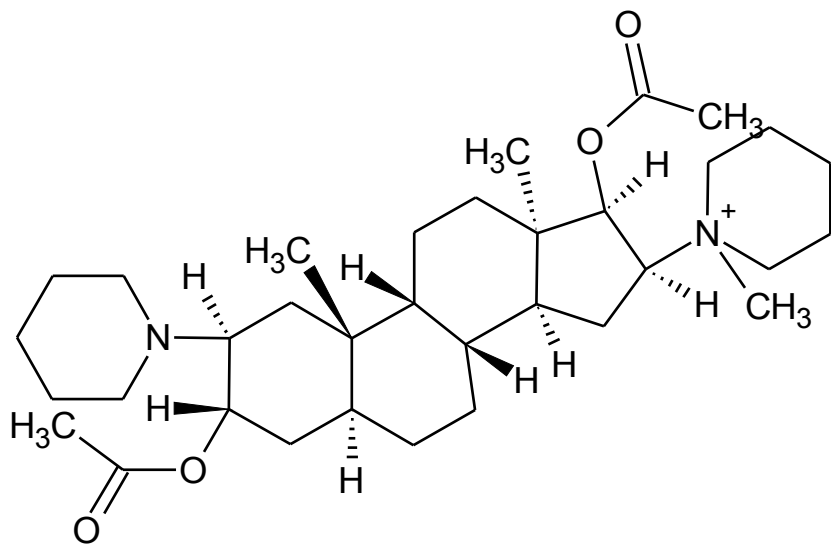
Účinky (alkuronium-chlorid):

- účinnější než tubokurarin
- rel. krátká doba účinku
- nevstřebává se z GIT
- velmi stabilní, vylučuje se v nezměněné formě

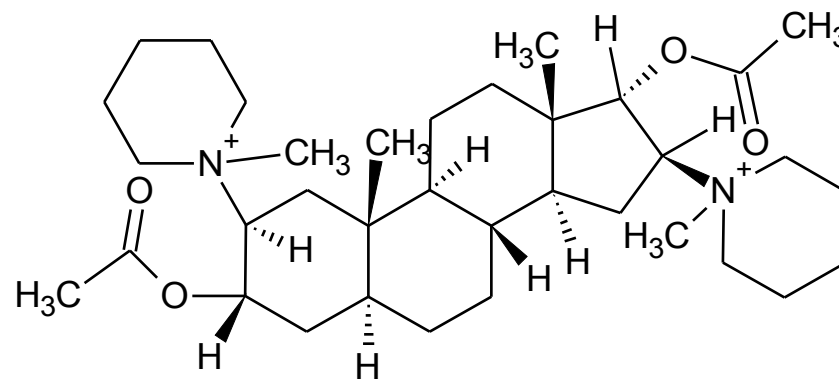
Příprava:

- parciální syntéza ze strychninu

Bazicky substituované steroidy

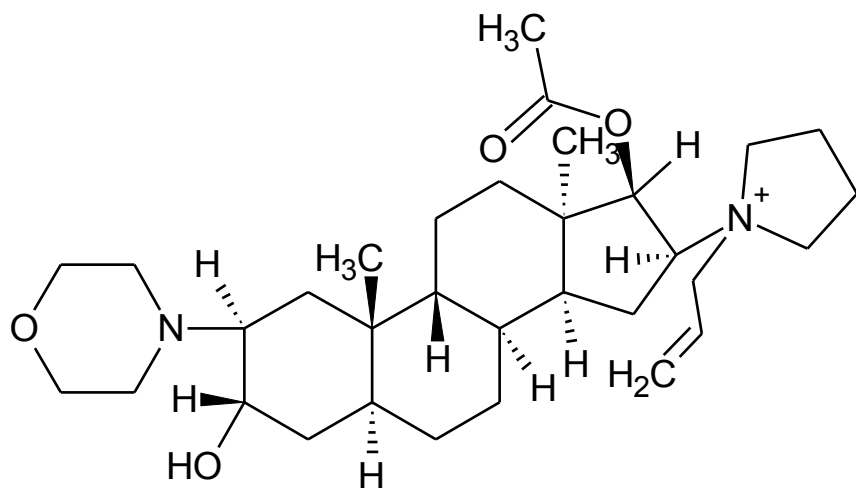


vekuronium
Norcuron® inj.



pancuronium
Pavulon® inj. sol.

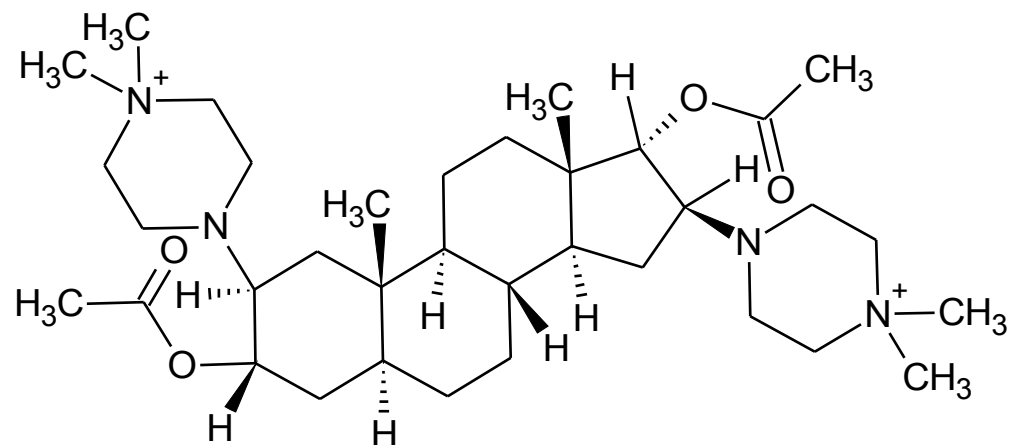
3. Bazicky substituované steroidy (pokračování)



rocuronium

Esmeron® inj. sol.

•usnadnění tracheální intubace



pipecuronium

Arduan® inj. sicc. + solv.

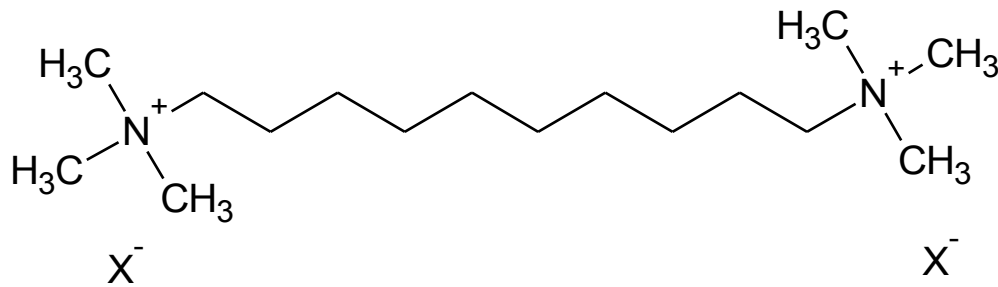
Depolarizující myorelaxancia

- agonisté na N-receptoru
- trvalá depolarizace vede k ochabnutí svalstva

Použití: úvod do celkové anestézie (intubace)

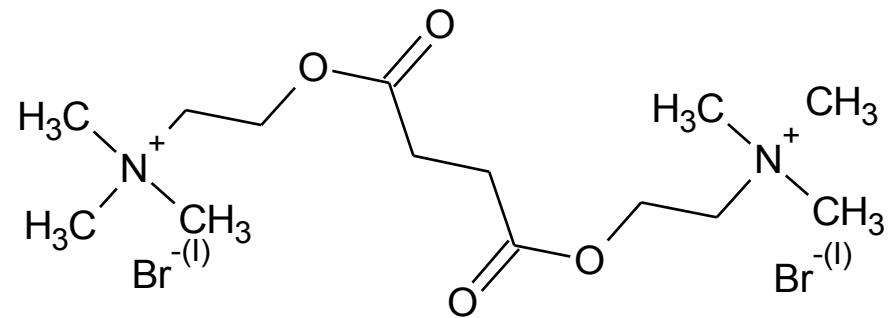
Látky: syntetické bis-kvartérní amoniové soli

- vznikly zjednodušením struktury tubokurarinu



dekamethonium(-halogenid)

- nehydrolyzovatelné
- rel. toxické
- dlouhý účinek

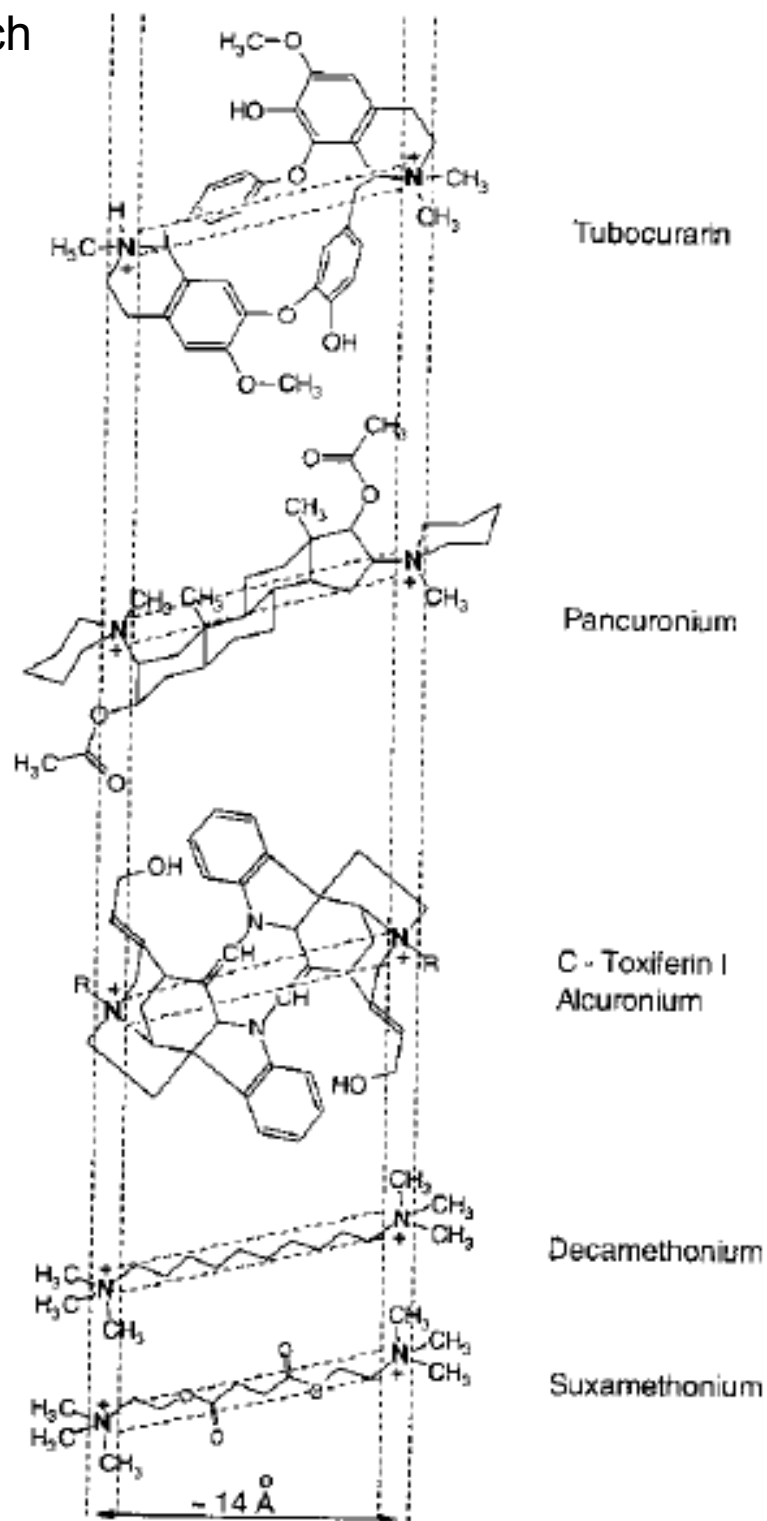


suxamethonium-halogenid

syn. sukcinylcholin-halogenid

- hydrolyzovatelné
 - rychle odbouráváno esterasami ⇒ krátký účinek
- Succinylcholinjodid Valeant® inj. plv. sol.

Srovnání rozměrů molekul přímých myorelaxancií



Nepřímá myorelaxancia

Botulotoxin

- protein o M_r asi 150 000
 - produkt anaerobní bakterie *Clostridium botulinum* (sérotypy A – G: A – infuze Botox; B-infuze Neurobloc)
 - extrémně toxický (otravy potravinami, potenciální biol. zbraně)
- Indikace: cervikální dystonie, spasmy v obličeji, „písařská křeč“ aj. křečové stavy
- v kosmetice k vyhlazování vrásek a kožních záhybů – značně riskantní
-
- inhibuje irreverzibilně vyplavování acetylcholinu
 - lokální injekce do příslušného svalu
 - blokuje přenos vzruchu acetylcholinem na sval
 - ochrnutí svalu
 - jen do rukou kvalifikovaných lékařů
 - v žádném případě se nesmí dostat do krevního řečiště
 - nová injekce možná po 3 – 4 měsících (při kratších intervalech špatně odhadnutelný účinek, možnost tvorby protilátek)

Centrální myorelaxancia (myotonolytika)

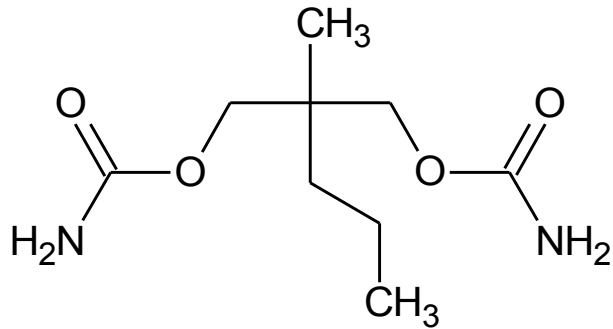
Použití: bolestivé stahy kosterního svalstva

Struktury: heterogenní skupina

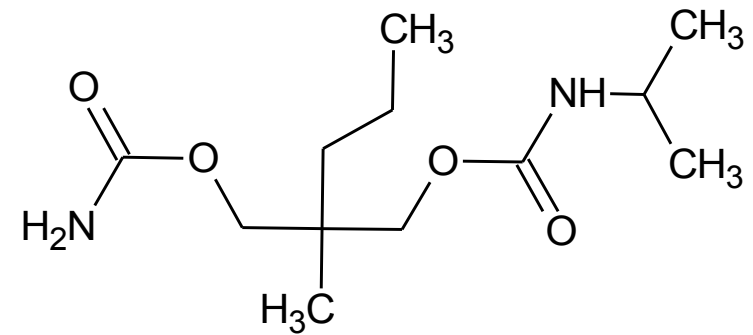
MÚ: různé, ne vždy dokonale známé

- ve vysokých dávkách většinou působí sedativně

Centrální myorelaxancia (myotonolytika)
Karbamáty odvozené od diolů

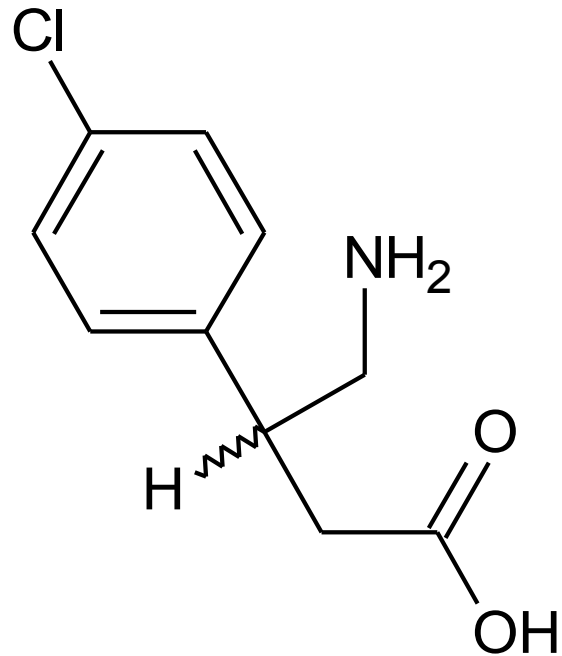


meprobamat



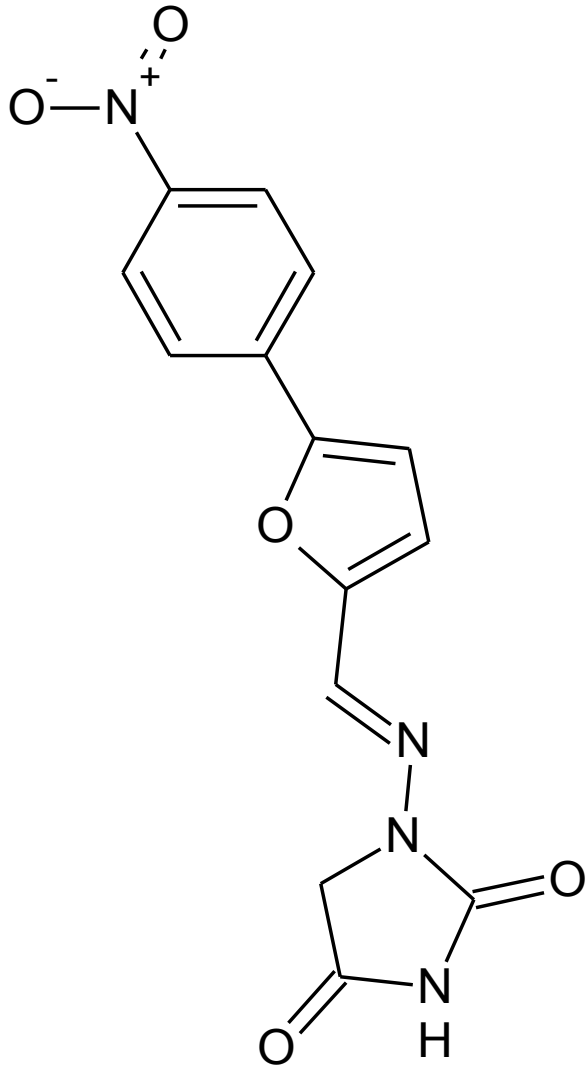
karisoprodol

- myorelaxans, sedativum, anxiolytikum
- účinnost nejistá



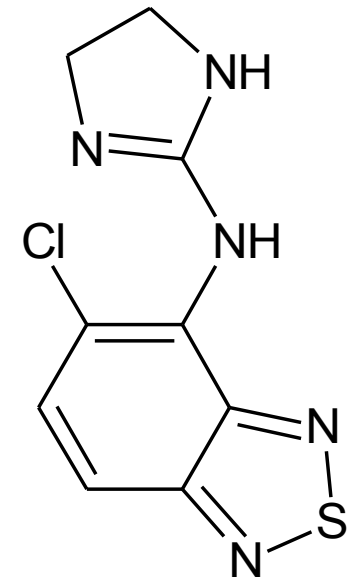
baklofen

- derivát GABA
 - agonista GABA_B receptoru
 - blokuje napětově řízený vstup Ca²⁺ do nervových buněk CNS
- Použití: spastické stavy (skleróza multiplex, křeče v křížové oblasti aj.)



dantrolen

- hydantoinový derivát
- myorelaxans
- MÚ: přímo na kosterní svalstvo; snižuje uvolňování Ca²⁺



tizanidin

- myorelaxans, analgetikum, antihypertenzivum
- pravděpodobně agonista α_2 receptorů
- blokuje uvolňování excitačních transmiterů (glutamát, aspartát)
- použití: např. *sclerosis multiplex*, *ischias*