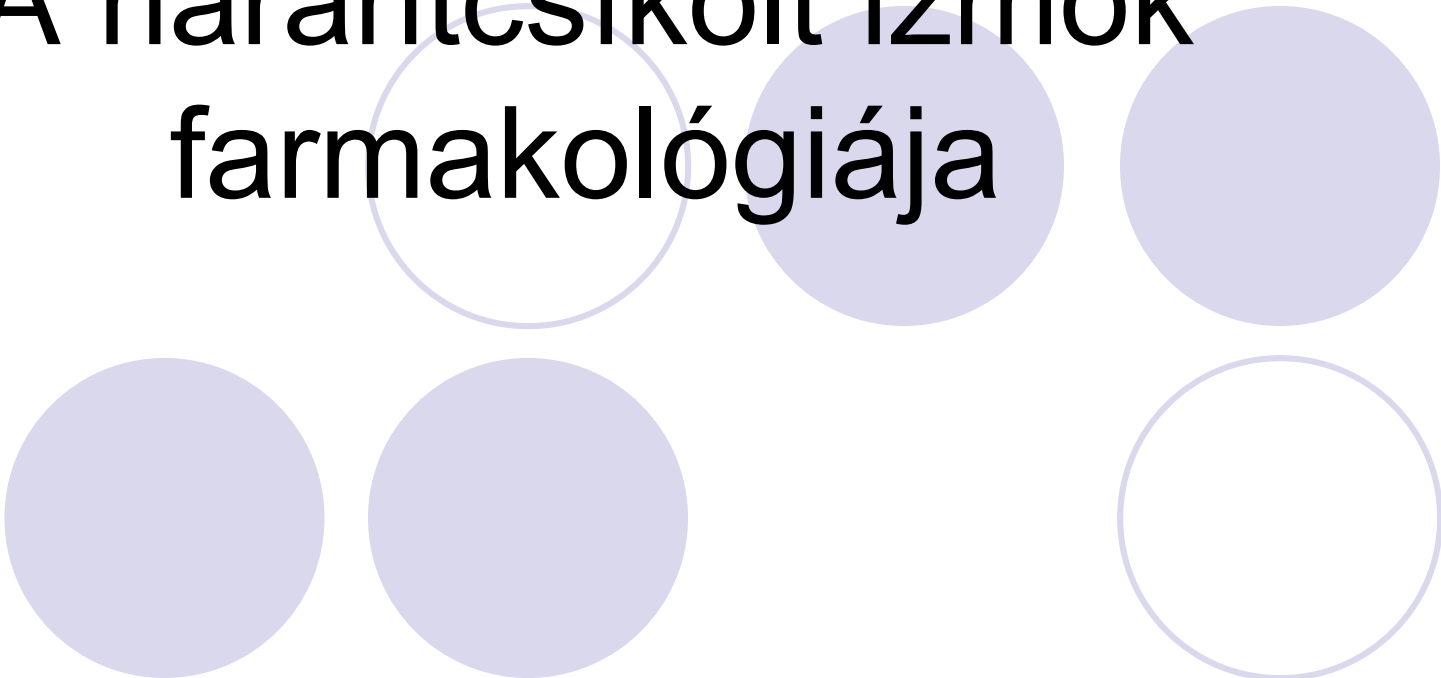


A harántcsíkolt izmok farmakológiája



Riba Pál
Semmelweis Egyetem
Farmakológiai és Farmakoterápiás Intézet
2019. október 9.

A harántcsíkolt izmokra ható anyagok csoportosítása

● Összehúzódnást okozók

- Tetanus toxin – erős spasztikus kontrakció
- Sztrichnin – glicin-1 receptor antagonist, erős mérreg, spasztikus kontrakció
- A genetikailag eltérő ryanodin receptor aktivátorai – halothan, succinylcholin, antipszichotikumok (lásd neurolpetikus malignus szindróma)
- Szimpatomimetikumok – fokozzák az izomerőt
- Centrálisan – bármely anyag, amely epileptiform görcsöket okozhat

● Relaxánsok

- Centrális izomrelaxánsok – spaszticitást enyhítik
- Perifériás izomrelaxánsok
 - A neuromuszkuláris junkció gátlói
 - Botulinum toxin
 - Tetracyclinek, aminoglycosidok

Centrálisan ható izomrelaxánsok

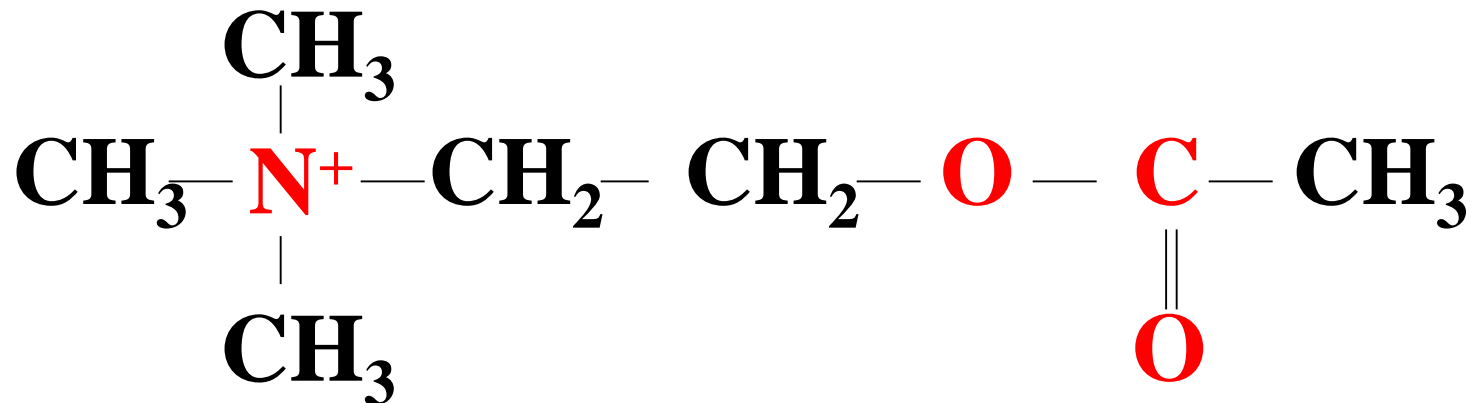
- A patológiásan fokozott izomtónust az akaratlagos mozgások gátlása nélkül csökkentik
 - Csak spaszticitásban alkalmazott szerek
 - baclofen – GABA_B agonista, erősen szedatív
 - Csak akut izomspazmusban alkalmazott szerek (ismeretlen mechanizmus)
 - mephenesin, guaifenesin
 - chlorzoxazon

Centrálisan ható izomrelaxánsok

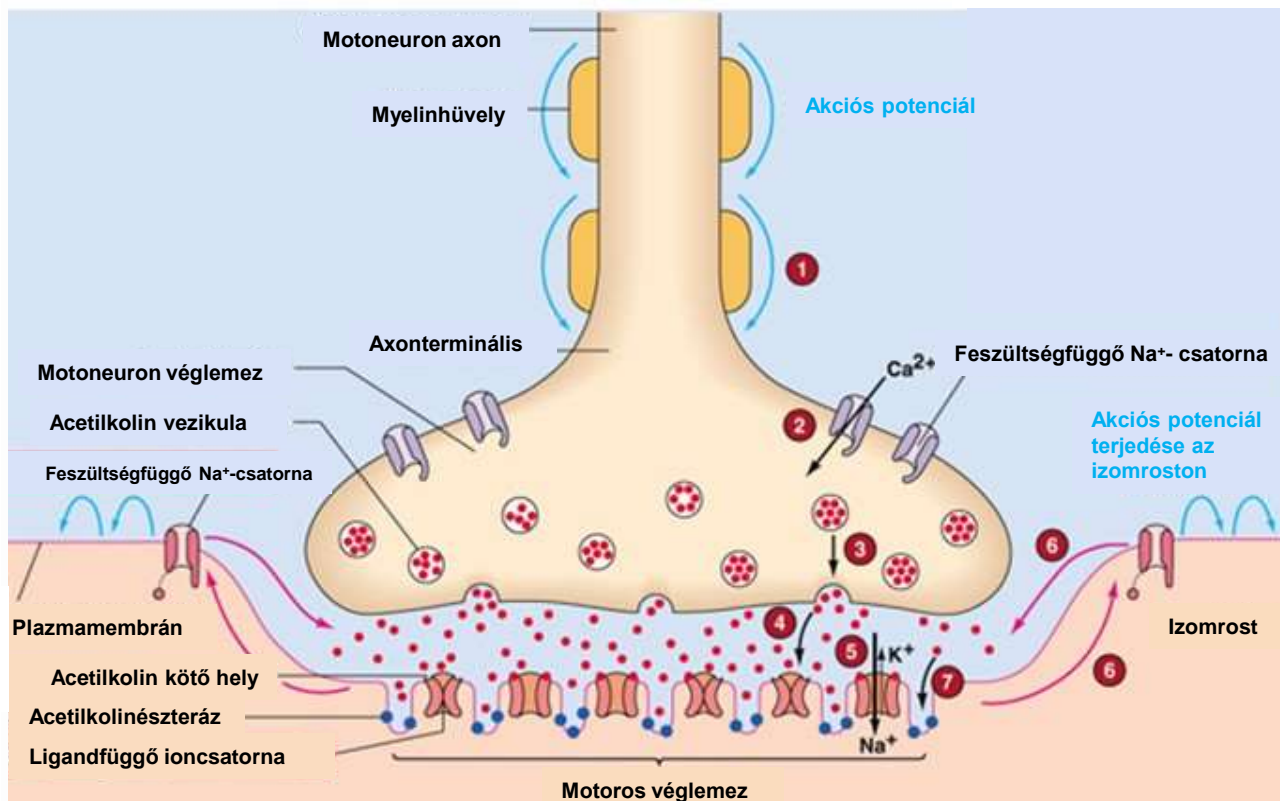
- Mind akut, mind krónikus spaszticitásban alkalmazott szerek
 - diazepam – benzodiazepin
 - tizanidin – α_2 agonista, a clonidin szerkezeti rokona (imidazolin vázas vegyület)
 - tolperison – ismeretlen mechanizmus
 - **carisoprodol** (metabolitja a meprobamat) – abúzus potenciállal rendelkezik, a meprobamat hepatotoxikus

A neuromuszkuláris junkció

- A neuromuszkuláris junkciók (NMJ) a harántcsíkolt izmoknak a motoneuronok véglemezeivel kapcsolatba lépő részei
- A perifériás motoneuron neurotranszmittere az acetilkolin



A neuromuszkuláris junkció felépítése és működése



Nikotinos acetilkolin receptorok

- Kation-szelektív ioncsatorna (Na^+ , K^+)
- Két fő típusa:
 - N_N , neuronális - α és β alegységek
 - N_M , muszkuláris - pentamér: $(\alpha_2\beta\gamma\delta)$
- 2-5 acetilkolin molekula szükséges
(alegységszerkezettől függ)
- Folyamatosan nem ingerelhető
 - depolarizációs blokk jön létre

Perifériás izomrelaxánsok indikációi



- izomrelaxáció létrehozása műtéti narkózisban
- mesterségesen lélegeztetett beteg légzőizmának relaxálása (pl. súlyos COPD-ben)
- elektrosokk
- intubáció
- tetanusz
- antiepileptikumokra nem reagáló epilepsziás roham
- egyes gyógyszerek okozta intoxikáció (theophyllin, amfetamin)

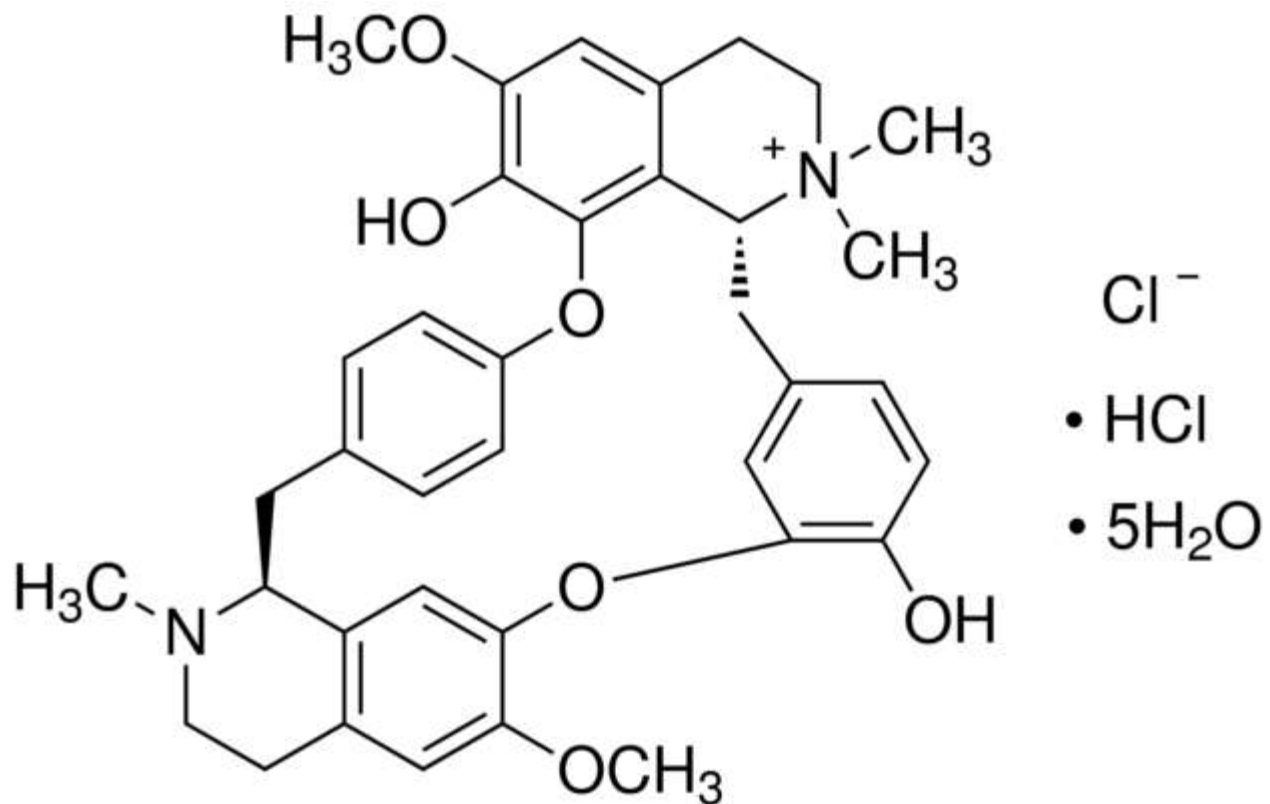
Kuráre típusú perifériás izomrelaxánsok



- Az acetilkolin N receptorának kompetitív antagonistái a neuromuszkuláris junctionban
- Szerkezetileg biszkvaterner ammoniumbázisok (Ø centrális hatás!)
- Intravénásan adandók

d-tubocurarine

- A dél-amerikai nyílméregbéka toxinja
- Szerkezet:



Kurare okozta izombénulás időbeni sorrendje

- külső szemizmok
- arc
- garat
- végtagok
- törzs
- légzőizmok



- A teljes hatás 2-6 percen belül létrejön

Kurare származékok szerkezeti csoportosítása

- **Izokinolinvázasok**

- *D-tubocurarine*
- *Doxacurium*
- Atracurium
- Cisatracurium
- Mivacurium

- **Szteroidok**

- Pancuronium
- Pipecuronium
- *Vecuronium (volt, törzskönyvből törölték)*
- Rocuronium

Kuráre származékok hatástartama

- Hosszú hatásúak (60-180 perc):
 - Doxacurium (izokinolin) (Magyarországon nincs)
 - Pancuronium (szteroid) (Magyarországon nincs)
 - Pipecuronium (szteroid) (60-90 perc)
- Közepes hatástartamúak (20-40 perc):
 - Vecuronium (szteroid) (24-60 perc) (Magyarországon nincs)
 - Rocuronium (szteroid) (dózisfüggő: 15-110 perc) – gyors onset
 - Atracurium (izokinolin) (15-35 perc)
 - Cisatracurium (izokinolin) (20-30 perc)
- Rövid hatástartamúak (10-15 perc):
 - Mivacurium (izokinolin) (10-15 perc)

Kurare származékok eliminációja

- Vesén keresztül filtrálódnak (60-80%):
 - pancuronium, pipecuronium
- Májban metabolizálódnak (75-90%):
 - vecuronium, rocuronium
- Spontán metabolizmus (Hoffmann-elimináció)
 - Atracurium, cisatracurium
- Pseudokolinészteráz bontja
 - mivacurium

Kurare származékok mellékhatásai

- **Rekurarizáció**
 - a hatás felfüggesztése után részben visszatérő izomgyengeség
- **Ganglionbénítés (d-tubocurarin, pancuronium)**
 - hypotonia, tachycardia
- **Hisztamin felszabadítás (izokinolinok: atracurium, mivacurium)**
 - viszketés, bronchospasmus, hypotonia
- **M₂ receptor blokkolás (pancuronium)**
 - tachycardia
- **Noradrenalin felszabadítás, visszavétel gátlás (pancuronium)**
 - Tachycardia
- **Atracurium metabolit laudanosin epileptiform görcsöket okozhat**

Kurare hatás felfüggesztése

- Kolinészteráz bénítók
 - neostigmin, distigmin
 - atropint kell hozzáadni a paraszimpatomimetikus hatások gátlására
- Sugammadex
 - A szteránvázasokat megköti a plazmában

Kurare származékok hatását befolyásoló tényezők

- Hatásfokozódás

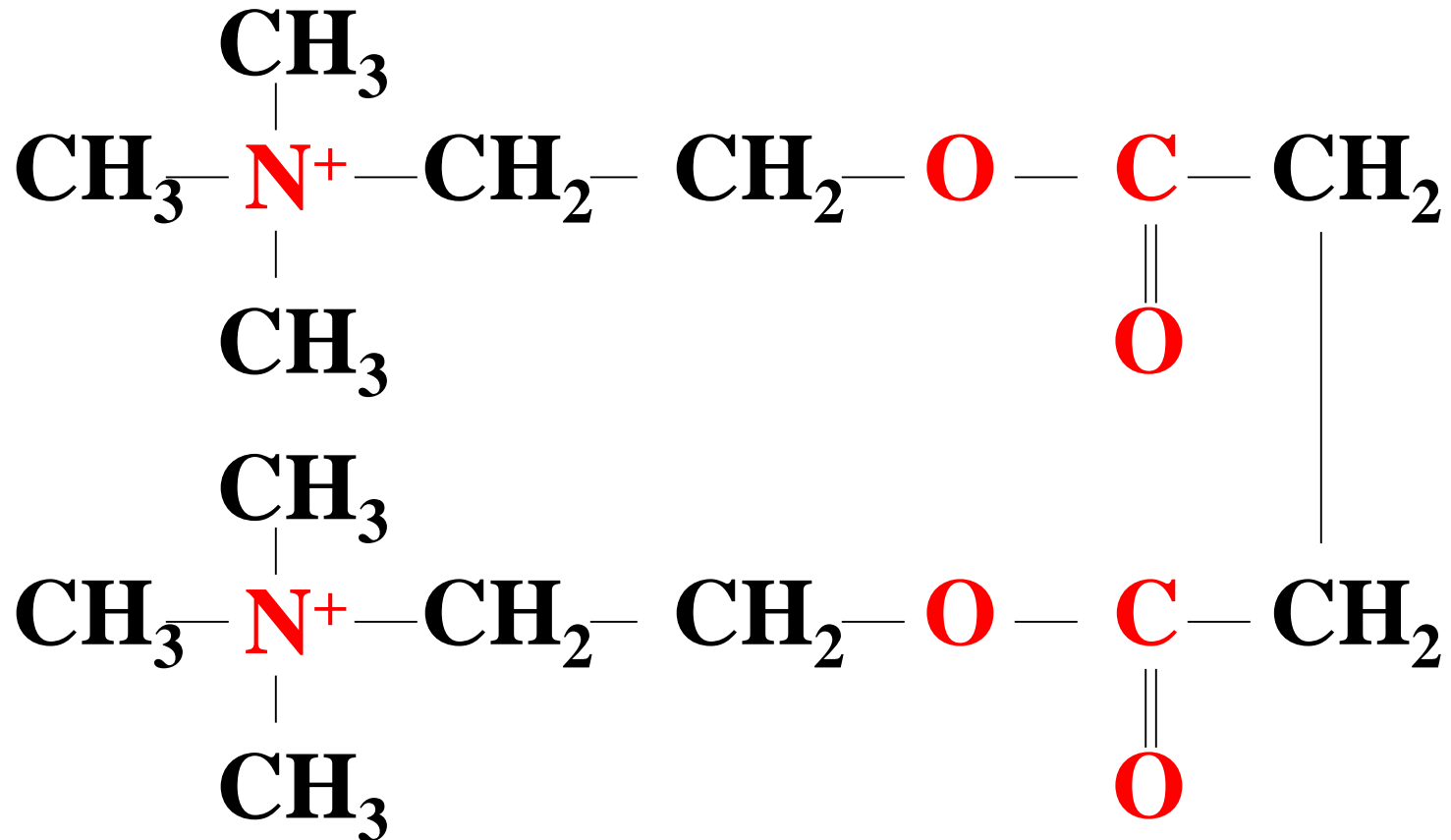
- Általános érzéstelenítők (fluranoknak jelentős hcs. izom relaxáns hatásuk van)
- Aminoglikozidok, tetracyclinek
- Helyi érzéstelenítők
- Myasthenia gravis (autoimmun betegség, NMJ ellenes antitestek)

- Hatáscsökkenés

- Kolinészteráz-gátlók
- Motoneuron léziók

Depolarizáló izomrelaxánsok

- Szukcinilkolin



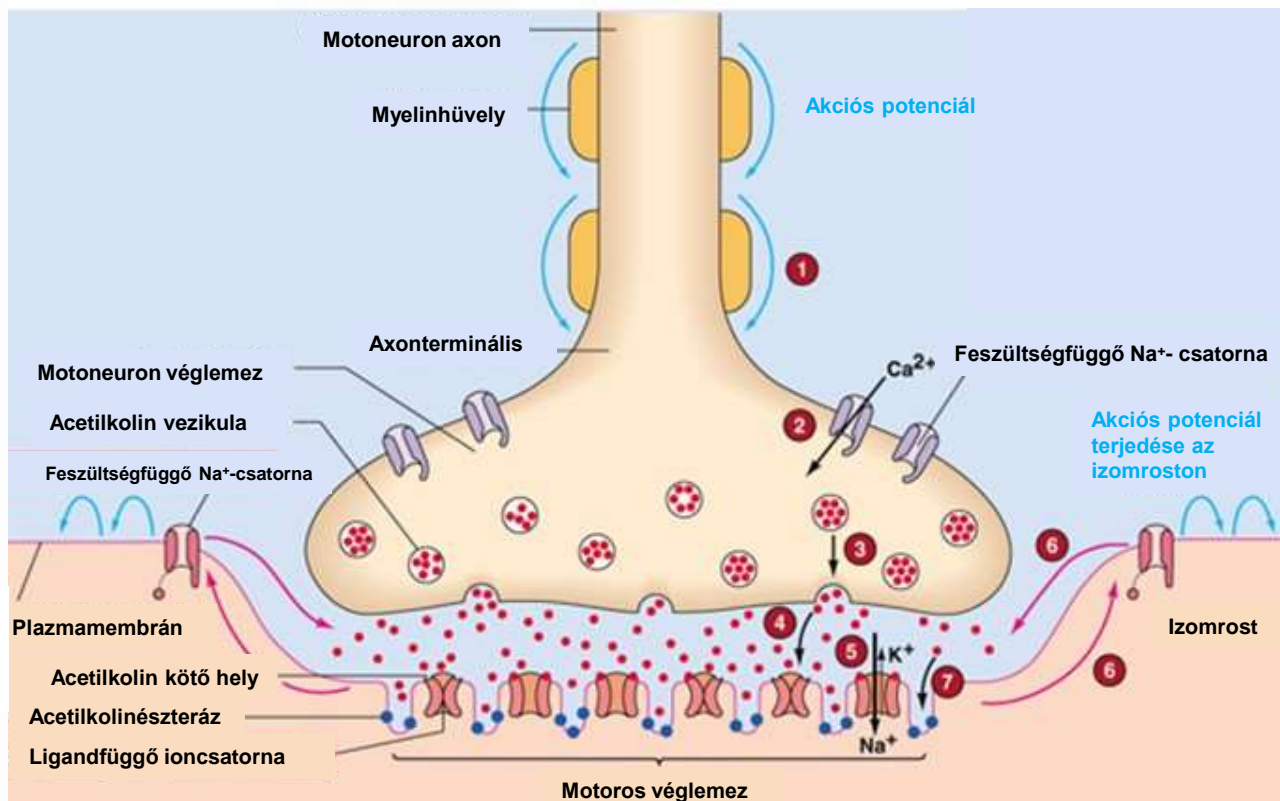
Szukcinilkolin (suxamethonium)

- Depolarizációs blokkot okoz, mely kolinészterázbénítóval nem antagonizálható
- Hatástartama: iv. adás után 5-10 perc
- Bénulás sorrendje: kar, nyak, alsó végtag, légzőizmok, arc, garat
- Metabolizmus: pszeudokolinészteráz, majd a májban
- Indikációk: rövid műtétek; intubáció; elektrosokk; rövid, invazív diagnosztikai vizsgálatok

A depolarizációs blokk kialakulása

- A szukcinilkolin az N_M receptor szelektív agonistája, és az acetilkolinészteráz nem bontja
 - Kezdetben fascicularis izomrángások rövid ideig
 - A receptor hosszabb stimulusa miatt több Na^+ áramlik be az izomba, ami a receptor környéki membrán depolarizációját idézi elő
 - A depolarizált izommembránban a feszültségfüggő Na^+ -csatornák nem térnek vissza nyugalmi, zárt állapotba, inaktív állapotban maradnak → nem indul új akciós potenciál, az izom bénul
 - Ez a bénulás kezdetben nem függeszthető fel kolinészterázbénítóval

A neuromuszkuláris junkció felépítése és működése



II. fázis, deszenzitizációs blokk

- A szukcinilkolin hamar kidiffundál az NMJ-ből
→ a folytonos receptorstimulus megszűnik
- Az izomsejt helyreállítja ionegyensúlyát (lásd Na^+/K^+ -ATP-áz)
- Az izomrost egy ideig csak nagy mennyiségű acetilkolinnal ingerelhető
- Oka: az N_M receptorok deszenzitizációja

A szukcinilkolin mellékhatásai

- Izomfájdalmak (posztoperatív, izomlázszerű fájdalom)
- Szívritmuszavarok – főként bradycardia (digitalis!!!)
- Hyperkalaemia – a nikotinos receptor K^+ -t is vezet kifelé
- Hányás
- Intraocularis nyomásfokozódás (myofibrillumok kontrakciója vagy a choroidális erek dilatációja okozza)
- **MALIGNUS HYPERTHERMIA!!!**

Malignus hyperthermia oka és tünetei

- Genetikai betegség – a ryanodin receptorokat érinti
- Ismeretlen okból (idiosyncrasia) szukcinilkolin hatására a ryanodin aktiváció fennmarad, folyamatos, nagy mennyiségű Ca^{++} kiáramlás a sarcoplasmic reticulumból
- Folyamatos izomremegés → hőtermelés → hyperthermia
- Laktacidózis
- Myoglobinaemia, myoglobinuria, akut veseelégtelenség

A malignus hipertermia kezelése – dantrolen

- Dantrolen

- Ryanodin receptor antagonist, gátolja a hcs. izomban a Ca^{++} felszabadulását
- Fő indikációja: malignus hypertermia
- Legveszélyesebb mellékhatása: májkárosodás (1-2%), 20-30%-ban letális

- Egyéb

- Az acidosis kezelésére bikarbonát infúzió
- A beteg hűtése