

Osmdesát let od klinického použití d-tubokurarinu a 70 let od klinického použití sukcynylcholinu. Historie svalových relaxancií

Málek J.^{1,2}, Tůma P.³

¹KAR 3. LF UK a FNKV Praha

²Komise pro historii ČSARIM JEP, Praha

³Ústav hygieny 3. LF UK, Praha

Článek podává přehled využití kurare od prostředku k lovu až po použití v medicíně jako svalového relaxancia a přehled dalších látek, které ho následovaly. Jsou uvedeny i osoby, které se do této historie významně zapsaly. Dále je popsán i vývoj antidot svalových relaxancií, objev nikotinového acetylcholinového receptoru a využití a zneužití svalových relaxancií mimo operační sály.

Klíčová slova: historie, svalová relaxancia, kurare, sukcynylcholin, acetylcholinový receptor, neostigmin, zneužití.

Eighty years since the clinical use of d-tubocurarine and 70 years since the clinical use of succinylcholine. History of muscle relaxants

The article gives an overview of the use of curare from a poison of hunting arrows to its use in medicine as a muscle relaxant and a review of other substances that followed. People who have made a significant contribution to this history are listed. The development of muscle relaxant antidotes, the discovery of the nicotinic acetylcholine receptor, and the use and abuse of muscle relaxants outside of operating rooms are described.

Key words: history, muscle relaxants, curare, suxamethonium, acetylcholine receptor, neostigmine, misuse.

Objev paralyzujících látek

Použití svalových relaxancií sahá pravděpodobně velmi hluboko do historie. Nešlo ovšem o použití v medicíně. Pitchmann [1] odhaduje, že využití látek paralyzujících kosterní svaly pro lov i válku bylo používáno již v pravěku. Pravěcí lidé znali jedovaté rostliny a živočichy a znalosti přírodních jedů uměli využít. Kromě Jižní Ameriky, která se považuje za kolébkou šípových jedů, byly zbraně s rostlinnými jedy nezávisle využívány na všech obydlených kontinentech. Jihoameričtí indiáni získávali látky s účinkem na nervosvalovou ploténku z různých rostlin (nejčastěji z rodu *Chondrodendron*), ale využívali i jed z živočichů, například žab rodu *Phyllobates* nebo *Dendrobates*. V přírodě získávají jedovaté látky ze své potravy (žáby vylihlé a chované v zajetí toxické nejsou), odkud ji pak zatím neznámým mechanismem transformují na vlastní alkaloidy, z nichž nejznámější jsou batrachotoxiny a homobatrachotoxiny. Ty vyvolávají ireverzibilní depolarizaci nervů a svalů.

Z toxických žab byly izolovány i další látky, gephyrotoxin, pumilio-toxin, histrionicotoxin, a epibatidin, který je nejsilnější známý agonista

acetylcholinového nikotinového receptoru a současně je účinným neopioidním analgetikem [2]. Nejjedovatějším druhem je pralesnička strašná (*Phyllobates terribilis*), drobný obojživelník, který obsahuje dostatek jedu na usmrcení 10 lidí (obr. 1).

Obr. 1. Žáby druhu pralesnička strašná (*Phyllobates terribilis*) (foto autora)



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

doc. MUDr. Jiří Málek, CSc., malekj@fnkv.cz

Článek přijat redakcí: 1. 8. 2022; **Článek přijat k tisku:** 6. 9. 2022

Cit. zkr: Anest intenziv Med. 2022;33(3-4):170-176

Mimo Jižní Ameriku byly šípky většinou napuštěné látkami s kardiotoxickými účinky, některé z nich si rovněž našly své místo v medicíně. Africké šípové jedy pocházejí z rostlin rodu *Strophantus* obsahující strophantin a ouabain (také známý jako g-strophanthin), v Keni výtažek z malého stromku *Acokanthera schimperi* též s ouabainem. Rostliny druhu *Strychnos* používali v Africe příslušníci kmene Bambuti, ale i obyvatelé Malajsie. Šípové jedy byly známy i v Evropě. Slovo toxický pochází původně z řeckého slova *toxicon*, což znamená jed používaný k napouštění šípů [3]. Achilles byl zabit otráveným šípem, když Paridovu střelu do jeho paty usměřil sám bůh Apollon, o Héraklovi se píše, že měl šípky napuštěné jedem lernské Hydry a zabil jimi kentaura Nessose, když obtěžoval nebo chtěl unést jeho ženu. Ostatně samotný Hérakles zahynul hroznou smrtí uvedeným jedem, když mu jeho žárlivá žena po čase nechala obléknout roucho napuštěné krví jím otráveného Nessose. Jedovaté šípky používali i Slované, jed pocházel z různých rostlin (prýsec, pryskyřník, oměj šalámounek aj.) [1].

Látky s paralyzujícím účinkem tedy tvoří velmi pestrý směs nejrozličnějších alkaloidů a živočišných toxinů. Pro medicínské využití je významný výzkum jedné skupiny – šípového jedu jihoamerických indiánů, který je známý jako woorara, wourali, ourari, urari, což pravděpodobně reprezentuje snahu o přepis indiánského výrazu „uiraery“ [4]. Ten je překládán různě, jako „působící pád“, „to, co zabíjí ptáky“ apod. Zdrojem byly především keř *Chondrodendron tomentosum* a příbuzné druhy, druhou skupinu tvořily extrakty z kulčiby smrtonosné (*Strychnos toxifera*) a příbuzných rostlinných druhů rodu *Strychnos*, které obsahovaly především strychnin a působily křeče [4, 5]. Pro všechny typy se nakonec začalo používat slovo kurare. Jejich zavedení do klinické praxe znamenalo obrovský impuls k rozvoji chirurgie. Do té doby byla adekvátní hloubka svalové relaxace potřebná pro některé typy operací závislá na velmi hluboké inhalační anestezii. Ta s sebou přinášela i zvýšené riziko vedlejších účinků, které někteří pacienti nebyli schopni tolerovat. Sekundárně použití svalových relaxancií vedlo i k širokému používání umělé plicní ventilace a zajištění dýchacích cest tracheální intubací.

Kurare

Historii objevu a použití kurare popsal v tomto časopise již podrobně Rogozov [5]. Prvé písemné zprávy, které se dostaly do Evropy, pocházejí ze 40. let 16. století od Španělů, kteří se během pronikání do Amazonie dostali do střetu s místními domorodci. Pozdější expedice získávaly různé vzorky a přivážely je do Evropy. Sir Walter Raleigh (1552–1618) podnikl dvě cesty po Orinoku s cílem najít El Dorado a v r. 1896 popsal zvyky místních obyvatel včetně používání šípových jedů (obr. 2). V témže roce popsal jed jako ourari jeho poručík Laurence Keymis [4]. Po dobytí Jižní Ameriky Španěly a Portugalci byl tento kontinent ostatním zemím téměř nedostupný. Až v r. 1735 Francouz De la Condamine strávil od r. 1735 10 let v Ekvádoru a podal popis toho, že šípky se střílejí foukačkou, nikoliv lukem a používají se spíše k lovu než v bojích. Výhodou je, že kurare působí pouze při parenterálním podání, takže konzumace masa ulovených zvířat je bezpečná. De la Condamine přivezl vzorek do Evropy a v holandském Leidenu s ním byla v r. 1745 podniknuta série experimentů. Ty prokázaly, že antidotum neexistuje [4]. Lékař Edward Bancroft (1744–1822), který 3 roky provozoval lékařskou praxi v Guyaně, ve své knize o přírodě Guyany a Jižní Ameriky popsal i přípravu šípového jedu: „Vezmi z kůry kořene Woorara

šest dílů, z kůry Warracobba Coura dva díly; z kůry kořenů Couranapi, Baketi a Hatchy Baly po jednom dílu. To vše se jemně naškrábe, vloží do hrnce a zalije se vodou. Hrnec se postaví na mírný oheň, aby se voda vařila po dobu čtvrt hodiny. Poté se šťáva z kůry vymačká rukama a dbá se na to, aby na nich nebyla porušená kůže; po tomto úkonu se kůra vyhodí a šťáva se odpaří na mírném ohni do konzistence dehtu.“ [4].

Obr. 2. Příprava kurare. Zdroj: Wikimedia Commons (CC BY 4.0)



S prudkým rozvojem zájmu o nové vědecké poznatky v 19. století byly podniknuty četné experimenty prokazující účinky kurare na organismus, a to, že pokud se provádí umělé dýchání, tak intoxikace odezní bez následků. Prvé experimenty publikoval Benjamin Brodie v r. 1811 [5], který také navrhnul možnost použít látku při léčbě tetanu [6]. Další experiment provedl Charles Waterton v r. 1814 [5]. Waterton použil k experimentu 3 osly: prvému aplikoval do kožní incize na končetině kurare, načež zvíře zemřelo, další mělo před aplikací oddělené místo aplikace bandáží proximálně od incize a zvíře přežilo, dokud nebyla bandáž odstraněna, pak zemřelo. Třetí zvíře, oslice, rovněž upadla do stavu podobného smrti, ale byla ventilována po dobu několika hodin otvorem v trachei. Ta pokus přežila a dožila se vysokého věku [6]. Tyto experimenty prokázaly, že příčinou smrti je zástava dechu, nikoliv oběhu.

Lewis Albert Sayres (1820–1900) byl první, kdo použil kurare v léčbě tetanu u člověka. Pacient, irský dělník v New Yorku, však zemřel. Během dalších 40 let se kromě příležitostné léčby tetanu kurare používalo i při epilepsii, hydrofobii a choree. Nedergaard [7] uvádí, že poprvé použil kurare ke svalové relaxaci během operace v r. 1912 německý chirurg Arthur Læwen. Ten ho získal od farmakologa Rudolfa Boehma z univerzity v Lipsku a jen nedostatek dalšího vzorku mu zabránil v dalším používání. Původní článek se nám však nepodařilo dohledat a v jeho názvu je uvedena metoda spinální anestezie při tabické gastrické krizi ([8] cit. v [7]). Moderní využití je spojeno s objevem konvulzivní terapie při léčbě depresí. Konvulze byly nejprve vyvolávány farmakologicky podáním metrazolu (derivátu kafru), později elektrickým proudem. Zpočátku nebyly elektrošoky přijímány s nadšením, protože při křečích docházelo až k poranění svalů a kostí včetně kompresivních fraktur obratlů. Metoda se rozšířila až poté, co americký psychiatr Abram Elting Bennett začal používat k jejich prevenci v r. 1940 kurare [6, 9].

Problémem bylo to, že šlo o přírodní produkt, takže bylo třeba zajistit jeho dodávky a současně standardizovat účinek. O prvé se postaral Robert Gill, muž mnoha zájmů, který mimo jiné pracoval ve firmě jihoamerické

společnosti obchodující s kaučukem. Poté, co mu bylo zjištěno spastické onemocnění a navrhuta možnost terapie pomocí kurare, tak po intenzivní rehabilitaci odjel do Ekvádoru a posléze se vrátil zpět s 25 librami přírodního kurare. Nabídl ho firmě Merck, ta však neměla zájem, takže celé množství prodal formě Squibb [10]. Přesto, že v léčbě Gillovy nemoci se kurare neosvědčilo, ze vzorku posléze vznikl injekční preparát Intocostrin. Chemik Horace Holaday z firmy Squibb vyvinul biologický test, aby dávku standardizoval. Roztok s kurare se pomalu injikoval do dobře vaskularizovaných uší králíka a v okamžiku, kdy mu hlava klesla mezi přední končetiny, tak se aplikace přerušila. Tím bylo zaručeno, že se králík do několika minut zotavil (a mohl být znovu k dispozici pro další testy) [9]. Je zajímavé, že původní uživatelé kurare – jihoameričtí domorodci – rovněž používali biologický test kvality kurare: pokud po zásahu šipkou opice přeskočila jen na jeden strom, a pak se zřítíla, šlo o látku prvotřídní kvality, pokud přeskočila až na třetí strom, bylo kurare používáno jen na imobilizaci zvířat, která si indiáni chtěli uchovat doma jako mazlíčky [11]. Po zkušenostech s bezpečností Intocostrinu při elektrokonvulzivní terapii a dostupnosti antidota (viz dále) došlo k prvnímu použití během operace v celkové anestezii. Prvé podání během anestezie je připisováno kanadskému anesteziologovi Haroldu Griffithovi (1894–1985), který byl navíc jedním z mála anesteziologů v té době, kteří bezpečně ovládali umění tracheální intubace, takže mohl zvládnout případné komplikace při zástavě dýchání [9]. Asistovala mu Enid Johnsonová, po sňatku v r. 1942 jako Macleodová (1909–2001), která byla tou dobou jednou z prvních anestezioložek ve světě (a první nebo druhá v Kanadě). Je po ní pojmenovaná cena udělovaná každoročně lékařům i nelékařům, kteří se významně zasloužili o výzkum či léčbu ženských chorob [9, 11]. Griffith a Johnsonová 23. ledna 1942 v Montreal's Homeopathic Hospital podali intravenózně Intocostrin během anestezie cyklopropanem pacientovi během apendektomie a své výsledky u celkem 25 pacientů pak v témže roce publikovali v časopise *Anesthesiology* [5, 12, 13]. V jejich souboru byli pacienti nejčastěji s apendektomií (12), cholecystektomií (4), laparotomií (3), kyretáží a hemorhoidektomií (po 2) a kolostomií a nefrektomií (po 1). Ve většině případů podali kurare až při zavírání rány, aby mohli změřit anestezii a přitom umožnili chirurgovi suturu. Po podání Intocostrinu bylo do 1 minuty „břicho měkké jako těsto“ [13]. Pacienti měli zachovanou dechovou aktivitu a nepotřebovali umělou plicní ventilaci, účinek zcela odezněl během 10–15 minut. Článek začíná konstatováním, že každý anesteziolog si přeje mít možnost vyvolat rychlou a kompletní svalovou relaxaci u pacienta rezistentního na celková anestetika. Nová látka se zdála tyto požadavky splňovat, protože funguje rychle a zjevně neškodně. Přes shledané výhody autoři v závěru upozorňují, že kurare není v žádném případě anestetikum, ale potenciálně nebezpečný jed, který by měl být používán pouze na vybavených operačních sálech zkušenými anesteziology [13].

Využití mimo Spojené státy, Kanadu a Austrálii bránila druhá světová válka. I po jejím skončení se kurare používalo jen v indikovaných případech. Intubace nebyla rutinní záležitostí a pacienti se většinou ponechávali na spontánní ventilaci maskou.

Harold King, d-tubokurarin a další myorelaxancia

Izolovat účinnou látku ze surového kurare byl obtížný úkol, který se podařilo rozluštit chemiku Haroldu Kingovi pracujícímu v Anglii v National Institute

for Medical Research v Hampsteadu. V r. 1935 izoloval látku z muzejního vzorku, kterou nazval d-tubokurarin podle nádoby (dutého bambusu), ze které kurare pocházelo. Toto rozlišení (pot – hrnec, calabash – tykev a tube – roura) podle toho, kde indiáni kurare přechovávali, zavedl německý chemik Böhm, který v roce 1897 z kurare ve válcové schránce extrahoval amorfní alkaloid, který nazval tubokurarin [14]. Je pozoruhodné, jak dlouho si kurare uchovávali svoji farmakologickou aktivitu. Hess et al. prokázali v experimentu na myších a králíkovi, že i dlouhodobě skladované kurare (34 let, 39 let a 112 let) ze vzorků v Náprstkově muzeu v Praze (obr. 3a, b) je stále biologicky účinné a způsobuje blokádu nervosvalového přenosu [15].

Obr. 3. Vzorky kurare z Náprstkova muzea. A – Tykvička se šípovým jehlem „kurare de calabaza“ získaná v r. 1966, B – Pouzdro z bambusu, dole přirozeně uzavřené bambusovým kolenem, v horní části přebalem z listů, s „kurare de tubo“; dar cestovatele E. S. Vráze, sebráno mezi lety 1892–1894, původní foto ve vertikální poloze. Ze sbírek Národního muzea – Náprstkova muzea asijských, afrických a amerických kultur, použito se svolením

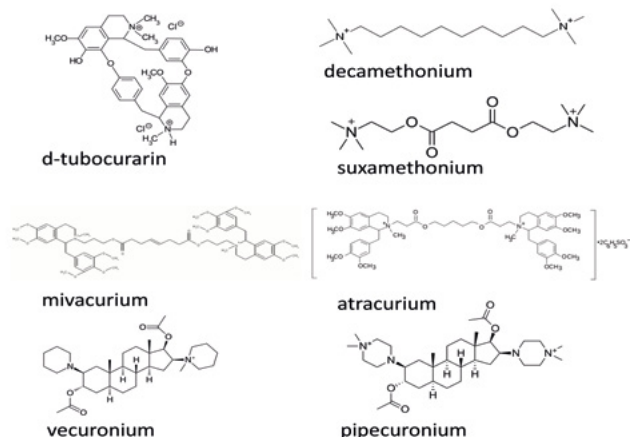


Významným následkem Kingova objevu strukturního vzorce bylo to, že se další výzkum soustředil na látky, které měly ve vzorci dvě kvarterní amoniové skupiny (obr. 4) [14]. Výsledkem byla „oniová“ relaxancia (decamethonium, suxamethonium). Na základě jihoamerických jedů byla zkoušena celá řada preparátů, z nichž se většina nedostala do klinického používání pro nežádoucí účinky. Do této skupiny patří již zmíněný d-tubokurarin (1942), dále metokurin (1948), 1,4-benzochinon (1951), carbolonium nebo imbretil (1954), hexafluorenium (1955), anetokurarium (1955), C-kurarin a C-toxiferin (1959), alkuronium (1961) a později skupina relaxancií odvozená od benzylochočinolu [12]. Benzylochocholiny jsou deriváty laudexia, což je derivát d-tubokurarinu. V klinickém používání jsou atrakurium, doxakurium (1988), mivakurium (1988) a cisatracurium (1995) [12].

I další rostlinné alkaloidy (lilkovité, chinovník aj.) byly předmětem výzkumu. Byla zkoušena řada molekul, které ale nebyly uvedeny do klinického použití pro vedlejší účinky. Pozoruhodné množství látek bylo testováno v Sovětském svazu: truxilonium (1961), qualidium (1961), anatruxonium (1965), cyklobutonium (1966), diadonium (1970), terkuronium (1979) a pyrokurinum (1980) [12]. Dioxonium je možná omezeně používáno dosud [16]. Výzkum se zaměřil i na další rostlinné alkaloidy, například z čeledi toješťovitých.

V Africe se používaly jedy z keře *Malouetia bequaertiana*, podobný keř se vyskytuje ve Venezuele (*Malouetia schomburgkii*) [12]. Jejich základní složkou je malouetin, přírodně se vyskytující steroid. Do skupiny látek z něj odvozených patří pancuronium (objevené v r. 1964 a zavedené do klinické

Obr. 4. Chemické vzorce některých svalových relaxancií. Zdroj: Wikimedia Commons (CC BY 4.0)



praxe v r. 1967), pipecurium (1980), vecuronium (1980), rocuronium a rapacurium [12]. Další steroidní myorelaxancia byla vyřazena pro silné nežádoucí účinky, i když jejich myorelaxační profil byl u pokusných zvířat excelentní. Jde například o dipyrandium, chandonium vyrobené v Indii (1994), dacuronium a mnoho dalších [12].

Syntetická svalová relaxancia vznikla na základě studia acetylcholinových receptorů. Sem patří fazadinium, které bylo uvedeno v r. 1974, ale bylo staženo z trhu pro významnou tachykardii. Dalším příkladem je gallamin, za jehož syntézu spolu s dalším studiem kuraremimetik získal Bovet Nobelovu cenu. Gallamin byl používán od r. 1947, ale posléze vymizel z praxe pro silný vagolytický efekt a závislost na dobré funkci ledvin [12]. Decamethonium a metocurin začaly být používány v r. 1948.

Decamethonium a suxamethonium

Suxamethonium, i když bylo syntetizováno již v r. 1906, začalo být používáno až v r. 1949 [12], proto se do klinického používání dostalo dříve decamethonium. Na začátku objevu nové skupiny myorelaxancií je práce A. C. Browna a T. R. Fräsera z konce 60. let 19. století. Při zkoumání vztahu chemické struktury a biologického účinku zjistili, že nejrůznější alkaloidy, pokud se z nich vytvoří kvarterní amoniové soli, mají uniformní efekt připomínající účinky kurare [6]. Poté, co Harold King v r. 1935 publikoval chemickou strukturu d-tubokurarinu – poměrně rigidní molekuly s dvěma kvarterními aminy na každém konci, začali chemici hledat jednodušší a plně syntetickou látku, která by vyřešila problém s nejistými dodávkami surového kurare. K cíli se dostaly dvě skupiny, každá jiným způsobem. W. D. M. Paton a E. Zaimis hledali látky vedoucí k uvolnění histaminu a zjistili, že jedna ze sloučenin s bikvarterní strukturou (octamethonium) vedla k zástavě dechu pokusné kočky [6]. Octamethonium však mělo příliš mnoho nežádoucích účinků na rozdíl od decamethonia, které vyzkoušeli na radu Harolda Kinga. R. B. Barlow a H. R. Ing se k objevu dostali teoretickou cestou sledováním účinku různých oniových sloučenin. Nejúspěšnější látkou bylo decamethonium s myorelaxačními účinky a hexamethonium, které bylo později používáno jako gangliový blokátor ke snižování krevního tlaku.

Před uvedením do klinické praxe byla látka testována na dobrovolnících – svých objevitelích (Patonem, Zaimisem a anesteziologem Geoffrey Organem). Jako kuriozitu lze uvést, že pro případ resuscitace byl pokusu přítomný služebně mladší anesteziolog Cyril Scurr, který se měl postarat o to, aby jeho nadřízení přežili [17]. Použití decamethonia bylo poprvé

publikováno G. Organem, A. J. H. Hewerem a dalšími v r. 1949 (citace v [18]) a brzy se decamethonium stalo dostupné pro klinickou praxi (v ČR bylo používáno pod názvem Procuran). Záhy se zjistilo, že jeho účinky se od kurare liší. A. R. Hunter [18] publikoval své zkušenosti v r. 1950. U experimentálních zvířat, než nastoupila svalová relaxace, se nejprve projevila křečová aktivita. U člověka při podávání větších dávek byla výsledkem relaxace trvající až několik hodin s pouze lapavými dechy vyvolanými izolovanými stahy bránice. Jako antidotum prostigmin nefungoval a doporučené antidotum hexamethonium nemělo vždy spolehlivé výsledky. Pacienti byli intubováni v topické anestezii po úvodu barbituráty a anestezie udržována většinou pouze směsí kyslíku a oxidu dusného. Nevýhodou bylo i to, že oproti d-tubokurarinu, který zachovával spontánní ventilaci i při dobře relaxované břišní stěně, decamethonium relaxovalo břišní svalstvo současně s vymizením ventilace. Z tohoto důvodu Hunter doporučil používat decamethonium jen na kratší výkony a nepřidávat další dávky [18]. Z uvedeného bylo zřejmé, že je potřeba najít výhodnější látky.

Zavedení suxamethonia (suxamylcholinu) bylo velkým přínosem. V r. 2012 vyšel v časopise Francouzské anesteziologické společnosti editorial s názvem Vše nejlepší k narozeninám, suxamylcholine (Joyeux anniversaire succinylcholine!) [19]. Nadpis dnes může znít divně, přesto tehdy oprávněně autor poznamenal, že suxamylcholin je referenční látkou pro všechna nová relaxancia vzhledem ke 3 základním charakteristikám, které dodnes nespojuje a pravděpodobně ani v budoucnosti nebude spojit žádné jiné nedepolarizující svalové relaxans: intenzitu, rychlost a krátkost neuromuskulární blokády. Jak bylo zmíněno výše, suxamethonium bylo syntetizováno Reidem Hunterem a René de M. Taveauem v r. 1906, ale jeho účinky se nerozpoznaly. Oba vědci zkoumali účinky cholinových derivátů na krevní tlak a oběh, ale pokus prováděli na anestezovaných a pomocí kurare relaxovaných zvířatech, aby jejich dýchání neinterferovalo s měřením [6]. Kurare překrylo efekt suxamylcholinu. Le Heux testoval efekt suxamylcholinu in vitro na střevní peristaltiku a v r. 1941 David Glick znovu popsal syntézu suxamylcholinu v domněnku, že je prvním objevitelem. Intenzivní zájem o suxamylcholin ve 40. letech 20. století souvisel s hledáním dalších „methoniových“ sloučenin po úspěchu decamethonia. Prakticky ve stejnou dobu (1949–1950) publikovaly své zprávy 3 skupiny: italská (Daniel Bovet), britská (James Walker, Gladwyn A. H. Buttle a Eleanor Zaimisová) a americká (Arthur P. Philips, Julio C. Castillo a Edwin J. de Beer) [6]. Začátkem 50. let probíhaly intenzivní klinické zkoušky a v r. 1952 začala být látka hojně používána v bolusech nebo kontinuálně v infuzi. V témže roce se objevily i zprávy o nežádoucích účincích, zejména protražované svalové blokáde. Protože význam plasmatické esterázy pro hydrolyzu suxamylcholinu již byl tou dobou znám, nejprve se nabízela hypotéza o její snížené syntéze způsobené onemocněním jater, malnutricí apod. V r. 1953 byl popsán případ prodloužené apnoe u jinak zcela zdravého pacienta a vzápětí byla zjištěna i u jeho bratra. Pozornost se obrátila k možnosti genetického ovlivnění. V r. 1956 byly už známy další podobné případy a jeden z autorů původního článku z r. 1953 vyslovil názor o existenci recesivního genu (cit. v [6]). Další výzkum ukázal, že příčinou je abnormální forma plasmatické esterázy. Gen pro abnormální formu plasmatické esterázy byl nazván E1a, pro normální formu E1u [6]. V současnosti je známo ještě více geneticky ovlivněných forem plasmatické esterázy, které působí velmi prodlouženou svalovou blokádu,

nebo naopak o 30 % rychlejší degradaci sukcynylcholinu. Sukcynylcholin tak nepřímě přispěl ke vzniku oboru farmakogenetika v r. 1957 [6].

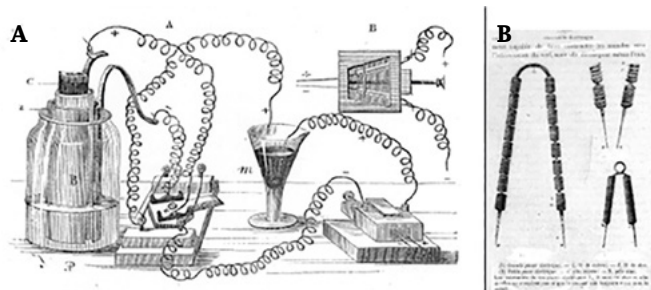
Hyperkalemie po podání suxamethonia byla popsána až v 60. letech J. D. Tolmieri et al. po opakovaných anesteziích u popálených pacientů [20]. Za 70 let používání byly sukcynylcholinu věnovány pravděpodobně stovky publikací a nepochybně ještě nějaké přibudou.

Role kuraremetik při objevu a popisu prvního receptoru na světě.

V r. 1846 Claude Bernard prokázal stimulaci neuromuskulárního preparátu, že kurare neovlivňuje ani samotný nerv, ani sval, ale působí na místě jejich vzájemné interakce (obr. 5) [21]. Teoretické základy struktury, kterou dnes označujeme jako receptor, položil John Newport Langley, který v r. 1905 na drůbeži prokázal, že nikotin působí nejprve kontrakci (agonista), pak odpověď na stimulaci blokuje (desenzitizuje) [22].

Další pokusy probíhaly na buňkách elektrických orgánů paúhoře elektrického (*Electrophorus electricus*) a parejnoka elektrického (*Torpedo marmorata*) (obr. 6 a 7) [22]. Prvé pokusy o izolaci receptoru byly neúspěšné (Carlos Chagas, Eduardo de Robertis a David Nachmansohn) pro nedostatek vhodné techniky v té době. Nachmansohn objevil, že v elektrických orgánech je mimořádně vysoký obsah nikotinových receptorů a současně vysoká aktivita enzymu acetylcholinesterázy.

Obr. 5. Elektrické zařízení, které používal C. Bernard ke svým pokusům (a) schéma, (b) elektrody. Zdroj: Welcome images (použito s licencí CC BY 4.0)



Nové biochemické metody a nové látky s amoniovou skupinou (shodnou s acetylcholinem, jako například decamethonium) umožnily izolaci a identifikaci acetylcholinového receptoru (obr. 8). V roce 1973 byly publikovány vůbec první fotografie receptoru na světě získané pomocí elektronového mikroskopu. [23]. Izolace a výzkum nikotinového acetylcholinového receptoru vedl k objevu napětově řízených iontových kanálků a rovněž i dalších příbuzných receptorů, jako GABA A a glycinového receptoru a posléze celé rozsáhlé rodiny pentamerových receptorů nejen u člověka, ale u nejrůznějších příslušníků celé živočišné říše včetně prokaryot. K tomu se o několik let později přidaly poznatky o receptorech spázaných s G-proteinem. Některé z těchto receptorů jsou cílem mnoha farmak užívaných v našem oboru, jako jsou benzodiazepiny, barbituráty, svalová relaxancia a celková anestetika.

Výsledkem jsou též znalosti o funkci alosterických ligandů rozšiřující možnosti vývoje nových farmak [23].

Antidota

Nejprve se účinky kurare nechávaly odeznít spontánně. Je třeba zdůraznit, že v medicíně byly zprvu aplikovány takové dávky (často intramuskulárně),

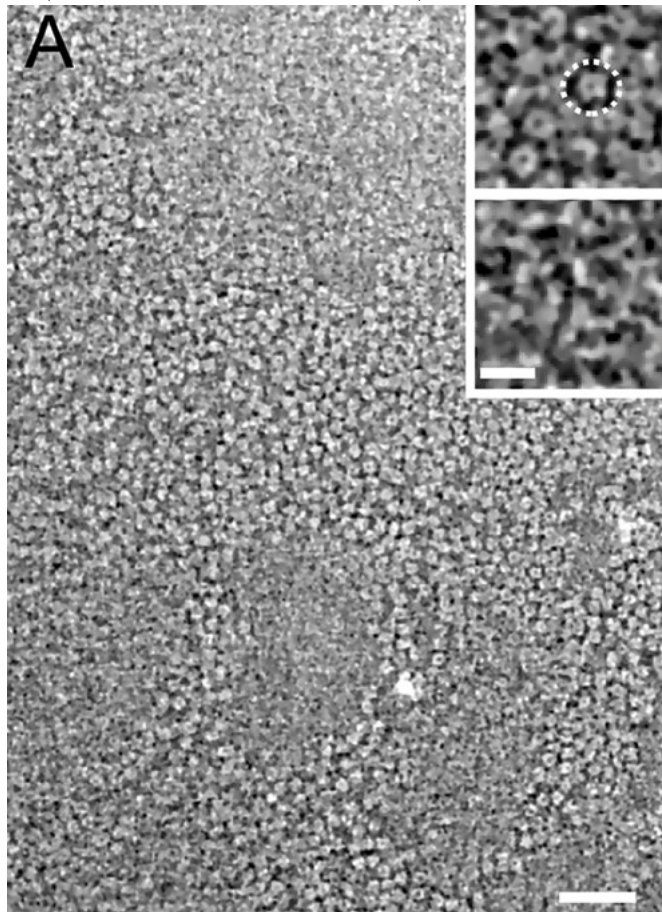
Obr. 6. Paúhoř elektrický (*Electrophorus electricus*). Zdroj: Wikimedia Commons (CC BY 4.0)



Obr. 7. Parejnok elektrický (*Torpedo marmorata*). Zdroj: Wikimedia Commons (CC BY 4.0)



Obr. 8. Nikotinový acetylcholinový receptor z elektrického orgánu parejnoka elektrického pod elektronovým mikroskopem. Zdroj: Zuber B, Unwin N. Structure and superorganization of acetylcholine receptor-rapsyn complexes. PNAS. 2013; 110(26): 10622–10627 (použito s licencí CC BY 4.0)



lárně), které zachovávaly činnost bránice a umožňovaly spontánní dýchání, protože umělá plicní ventilace nebyla tou dobou používána příliš často [12]. Toleranční šíře látky toto umožňovala – rozmezí dávky, která relaxovala jen břišní svaly, a dávky která paralyzovala i bránici, bylo relativně velké. Přesto se to samozřejmě nepodařilo pokaždé a komplikace byly časté. Henry Beecher a Donald Todd v r. 1954 vydali varování, že po použití kurare se mortalita spojená s anestezií zvýšila šestkrát (cit. v. [12]). Šedesát tři procenta úmrtí byla způsobena dechovou depresí a 37 % kardiovaskulárním kolapsem [12]. Antidota však již byla známa. V r. 1900 vídeňský fyziolog J. Pal prováděl výzkum vlivu fyzostigminu na střevní peristaltiku u psů [24]. Ti byli v „anestezii“ vyvolané podáním kurare a uměle ventilováni. Zjistil, že fyzostigmin nejen zrychluje střevní peristaltiku, ale vede i k obnovení spontánního dýchání pokusných zvířat. K potlačení nežádoucích účinků fyzostigminu místo atropinu podával morfin [25] (kopie článku v [24]). Pokud podle jeho popisu průběhu experimentů psi nedostali kromě kurare jinou medikaci, nepřekvapuje, že morfin jejich fyziologické funkce asi zlepšil. Pal ve svém příspěvku zmiňuje i výzkum autorů Harnacka a Witowského z r. 1876, kteří naopak antagonizovali efekt fyzostigminu a výtazku z kalábrijských bobů pomocí kurare, ale s poznámkou, že na rozdíl od něj neuvedli možnost antagonizace efektu kurare [24, 25]. Fyzostigmin již byl znám jako antagonist atropinu (historie je podrobněji popsána v tomto časopise již dříve [26]). To, že fyzostigmin antagonizuje účinek kurare, bylo překvapující, protože bylo známo, že samotné podání fyzostigminu může způsobit významnou svalovou slabost.

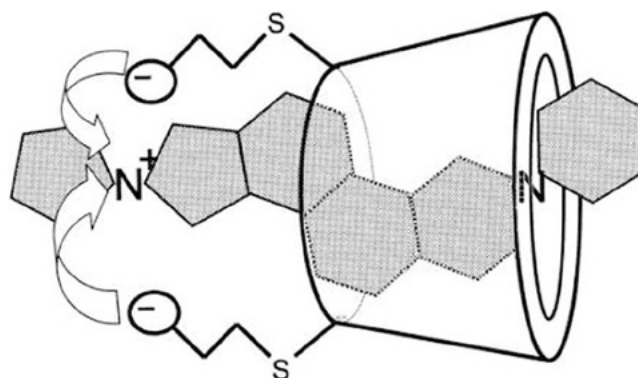
V roce 1934 na základě uvědomění si toho, že myasthenia gravis připomíná stav po podání kurare, Dr. Mary Walker v Greenwichi podala jednomu ze svých pacientů fyzostigmin. Výsledek byl výborný, ale jen krátkodobý [27]. Svůj pokus opakovala téhož roku s neostigminem (Prostigmin), který byl v té době uveden na trh. Výsledky byly přesvědčivé a již další rok firma Hoffman-LaRoche vyvinula orální preparát pyridostigmin (Mestinon), který je používán dosud [27]. Kromě zkušeností s používáním nízkých dávek kurare během elektrokonvulzivní terapie byla dostupnost antidota dalším bezpečnostním prvkem při Griffithově podání kurare během anestezie [13].

Muskarinové účinku neostigminu však představovaly trvalý problém. Edrofonium (Tensilon) má příznivější profil mezi nikotinovými a muskarinovými účinky, jeho efekt je však příliš krátkodobý a používá se pouze jako testovací látka pro diagnózu myastenie. Částečným řešením bylo rutinní podávání atropinu, případně glykopyrolátu před aplikací neostigminu. Dalším problémem je riziko rekurarizace, protože jde o kompetitivní antagonismus a dlouhodobé svalové relaxans je i po dekurarizaci v organismu stále přítomno a jeho účinek se může projevit znovu po odeznění efektu neostigminu.

Tento problém je vyřešen zavedením enkapsulujících látek do klinické praxe, které molekulu z oběhu zcela odstraní. Prvým preparátem této řady je sugammadex, který patří do skupiny cyklodextrinů. Ty byly zprvu používány ke zvýšení rozpustnosti lipofilních látek, protože mají uvnitř duté molekuly lipofilní část a vně část hydrofilní [28]. Pro vazebnou schopnost molekuly je důležitý vnitřní průměr její kavity, který podle jejího typu bývá 0,6–0,8 nm. Původním cílem zavedení sugammadexu bylo zlepšit rozpustnost rokuronia, které vyžaduje pH 4,0, aby bylo rozpustné ve vodném roztoku. Jedním z kandidátů byl modifikovaný γ -cyclodextrin CD Org 25969 (sugammadex) (obr. 9), který

syntetizoval A. Bom et al. v r. 2002. Zjištění, že vazba rokuronia a sugammadexu je mimořádně pevná, vedlo k přehodnocení jeho využití: místo zlepšení rozpustnosti k in vivo extrakci. Zhang zjistil, že vazba rokuronia je 120–700× silnější než dalších lipofilních látek: propofolu, fentanyl, kortikoidů a dalších běžně používaných látek (citace v [28]). U svalových relaxancií ze skupiny aminosteroidů má sugammadex největší afinitu k rokuroni, menší k vekuroni a nejmenší k pankuroni. Prvé studie u člověka proběhly u 29 zdravých dobrovolníků v r. 2005, pro použití v ČR byl registrován Evropskou lékovou agenturou v r. 2008 [29].

Obr. 9. Schéma sugammadexu s enkapsulovaným rocuroniem. Zdroj: Wikimedia Commons (CC BY 4.0)



Nevýhodou sugammadexu je jeho definovaný průměr, který neumožní enkapsulaci větších molekul. V současnosti jsou ve vývoji enkapsulační molekuly nového typu – calabadiiony, které umožní eliminaci nejen svalových relaxancií včetně suxamethonia, ale i například etomidátu, ketaminu a lokálních anestetik [30, 31].

Temné stránky svalových relaxancií

Na rozdíl od ostatních anesteziologik nejsou svalová relaxancia vzhledem ke svému účinku zneužívána k rekreačním účelům, ale pouze jako ochromující či smrtící látky. Dlouho před použitím u člověka bylo kurare používáno k imobilizaci zvířat při vivisekci, protože se věřilo, že má anestetické účinky. Bylo považováno za humánnější než svazování [32]. Možnost, že zvířata bolest cítí, pouze na ni nemohou reagovat pohybem, publikoval C. Bernard v druhé polovině 19. století, ale přesto debata o tom, zda kurare ovlivňuje jen motorické, nebo jak motorické, tak i senzitivní nervy, pokračovala a používání kurare jako jediné látky při vivisekcích experimentálních zvířat pokračovalo až do 20. století [32]. Svalová relaxancia, především suxamethonium, byla ještě v 50. letech používána k imobilizaci divokých zvířat [33]. Americký zoolog Schaller imobilizoval v Africe 170 lvů a pouze 1 z nich uhynul. Hornocker imobilizoval narkotizační střelou (obr. 10) pumy poté, co je psi zahnali na strom. Ze 13 zvířat zahynula 2, ale nikoliv na zástavu dechu, ale následkem pádu ze stromu [33]. Hess et al. [33] ve svém článku uvádějí více dalších příkladů s opakovaným bezpečným podáním suxamethonia k imobilizaci především kočkovitých šelem. V některých státech USA tvoří svalová relaxancia (vecuronium) součást smrtících injekcí při legálních popravách [34, 35].

Svalová relaxancia jsou podobně jako další látky používané v anesteziologii využívána i při páchání kriminálních činů a jejich počet

roste [36]. Už Sir A. C. Doyle popsal zneužití kurare k vraždě ve své povídce *Upír ze Sussexu*, poprvé publikované ve *Strand Magazine* v lednu 1924 [37, 38]. Použitím k vraždám v moderní historii se podrobněji zabývá Hess [33]. Často šlo o hromadné vraždy: v Los Angeles muž podezřelý z více než stovky zabití pomocí pankuronia, zdravotní sestra Genene Jonesová zavraždila v Texasu přes 30 dětí suxamethoniem a v Bavorsku 25letý zdravotník zabil nejméně 10 seniorů kombinací anestetik se suxamethoniem. I v českém tisku byl medializovaný případ z Polska, kdy 7 příslušníků záchranné služby (lékaři i paramedici) z Lodže usmrcovalo pacienty pancuroniem a za úplatu dodávali jejich těla pohřebním službám v přepočtu z r. 2002 za 200–300 £ (dnes asi 6–9 tisíc Kč) [39].

Obr. 10. Moderní narkotizační střely (Zdroj AtomVet s.r.o. – použito se svolením)



PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Práce je původní a nebyla publikována ani není zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Oba autoři prohlašují, že v souvislosti s tématem práce nemají střet zájmů. **Podíl autorů:** Oba autoři rukopis četli, souhlasí s jeho zněním a zasláním do redakce časopisu *Anesteziologie a intenzivní medicína*. Oba autoři se podíleli na textu rukopisu, JM na historii a využití objevů, PT na odborné chemické části rukopisu. **Financování:** Podpořeno projektem Karlovy Univerzity Progres Q37. **Poděkování:** Autoři děkují Mgr. BcA. Tereze Melicharové a JUDr. Evě Ulrichové z Národního muzea – Náprstkova muzea asijských, afrických a amerických kultur za poskytnutí fotografií. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etikou komisí:** N/A.

LITERATURA

- Pitschmann V, Haláček E, Kobliha Z. Boj ohněm, dýmem a jedy. Nejstarší historie vojenského použití chemických a zápalných látek a vznik moderní chemické války. Kounice: Military System Line; 2001.
- Auerbach PS. Hunting and Fishing Injuries. in: Auerbach's Wilderness Medicine, 2017, [Internet]. [cit. 2022-12-07]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/topics/pharmacology-toxicology-and-pharmaceutical-science/dendrobates>.
- Aleksic A. Toxic bow. [Internet]. [cit. 2022-12-07]. Available from: <https://www.etymology-nerd.com/blog/toxic-bow>.
- Tyrrell MF, Scurr CF, Davison MH. The curare exhibition. Marking the 25th anniversary of the introduction of the drug into clinical anaesthesia. *Ann R Coll Surg Engl*. 1967 Nov;41(5):424-31.
- Rogozov V. Kurare – některá historická fakta. *Anest intenziv Med*. 2005;16(5):246-253.
- Dorkins HR. Suxamethonium-the development of a modern drug from 1906 to the present day. *Med Hist*. 1982;26(2):145-68. doi: 10.1017/s0025727300041132.
- Nedergaard OA. Curare: the flying death. *Pharmacol Toxicol*. 2003 Apr;92(4):154-5. doi: 10.1034/j.1600-0773.2003.920402.x.
- Läwen, A.: Über die Verbindung der Lokalanästhesie mit der Narkose, über hohe Extraduralanästhesie und epidurale Injektionen anästhesierender Lösungen bei tabischen Magenkrise. *Bruns. Beitr. klin. Chir*. 1912;80:168-180.
- Dillane D, Chartrand D, Maltby R. Harold Griffith's legacy: a tribute on the 75th anniversary of the introduction of curare into anesthetic practice. *Can J Anaesth*. 2017;64(6):559-568. doi: 10.1007/s12630-017-0864-6.
- Ball C, Westhorpe R. Muscle relaxants – intocostin. *Anaesth Intensive Care*. 2005 Jun;33(3):289. doi: 10.1177/0310057X0503300302.
- Wikipedia. Enid Johnson Macleod. [Internet]. [cit. 2022-12-07]. Available from: https://en.wikipedia.org/wiki/Enid_Johnson_Macleod.
- Booij LHDJ. The history of neuromuscular blocking agents. *Current Anaesthesia and Critical Care*; 2000;11(1):27-33. <https://doi.org/10.1054/cacc.2000.0245>.
- Griffiths H, Johnson E. The use of curare in general anaesthesia. *Anesthesiology* 1942; 3:418-420. [Internet]. [cit. 2022-12-07]. Available from: <https://pubs.asahq.org/anesthesiology/article/3/4/418/21328/THE-USE-OF-CURARE-IN-GENERAL-ANESTHESIA>.
- Gray TC. Harold King. A notable contributor to anaesthesia. *Anaesthesia*. 1991 Aug;46(8):679-82. doi: 10.1111/j.1365-2044.1991.tb09723.x. PMID: 1887980.
- Hess L, Rogozov V, Svitek M, Baďurová M, Klášťová K. Jak dlouho je kurare jedovaté? *Vesmír* 2006, [Internet]. [cit. 2022-12-07]. Available from: <https://vesmir.cz/cz/casopis/archiv-casopisu/2006/cislo-6/jak-dlouho-je-kurare-jedovate.html>.
- Wikipedia. Dioxonium. [Internet]. [cit. 2022-12-07]. Available from: <https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%94%D0%B8%D0%BE%D0%BA%D1%81%D0%BE%D0%BD%D0%B8%D0%B9>.
- Ball C, Westhorpe R. Muscle relaxants – decamethonium. *Anaesth Intensive Care*. 2005 Dec;33(6):709. doi: 10.1177/0310057X0503300601.
- Hunter AR. Decamethonium and hexamethonium; a clinical and experimental study. *Br J Anaesth*. 1950 Oct;22(4):218-34. doi: 10.1093/bja/22.4.218.
- Plaud B. Joyeux anniversaire succinylcholine!, *Annales Francaises d'Anesthesie et de Reanimation*. 2012;31(10):770-772.
- Ball C, Westhorpe RN. Muscle relaxants – suxamethonium and THA. *Anaesth Intensive Care*. 2006 Feb;34(1):3. doi: 10.1177/0310057X0603400123.
- Raghavendra T. Neuromuscular blocking drugs: discovery and development. *J R Soc Med*. 2002;95:363-367 doi: 10.1258/jrsm.95.7.363.
- Changeux JP. The Nicotinic Acetylcholine Receptor: The Founding Father of the Pentameric Ligand-gated Ion Channel Superfamily. *Journal of Biological Chemistry*. 2012;287(48):40207-40215. <https://doi.org/10.1074/jbc.R112.407668>.
- Changeux JP. Discovery of the First Neurotransmitter Receptor: The Acetylcholine Nicotinic Receptor. *Biomolecules*. 2020 Apr 3;10(4):547. doi: 10.3390/biom10040547.
- Nickalls RWD, Nickalls EA. The first reversal of curare. *Anaesthesia*. 1985;40:572-575.
- Pal J. Physostigmin ein Gegengift des Curare. *Zentralblatt für Physiologie* 1900; 14:255-8. [Internet]. [cit. 2022-12-07]. Available from: <http://nickalls.org/dick/papers/anes/curare1985a.pdf>.
- Málek J. Centrální anticholinergní syndrom – zapomenutá diagnóza? *Anest intenziv Med*. 2021;32(4-5):237-239.
- Ball C, Westhorpe RN. Muscle relaxants – reversal agents. *Anaesth Intensive Care*. 2006 Aug;34(4):415. doi: 10.1177/0310057X0603400420.
- Welliver M, McDonough J, Kalynych N, Redfern R. Discovery, development, and clinical application of sugammadex sodium, a selective relaxant binding agent. *Drug Des Devel Ther*. 2009 Feb 6;2:49-59. doi: 10.2147/dddt.s2757.
- EMA. Bridion [Internet]. [cit. 2022-12-07]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/bridion>.
- Shah SB, Chawla R, Pahade A, El-Molla A. Neuromuscular blockers and their reversal: have we finally found the on-off switches? *Ain-Shams J Anesthesiol* 13, 15. 2021;13:15. <https://doi.org/10.1186/s42077-021-00130-0>.
- de Boer HD, Carlos RV. New Drug Developments for Neuromuscular Blockade and Reversal: Gantacurium, CW002, CW011, and Calabadiol. *Curr. Anesthesiol. Rep*. 2018;8(2):119-124. doi:10.1007/s40140-018-0262-9.
- Shmueli S. Curare: The Poisoned Arrow that Entered the Laboratory and Sparked a Moral Debate. *Social History of Medicine*. 2020;33(3): 881-897. doi: 10.1093/shm/hky124.
- Hess L, Rogozov V, Svitek M, Schreiberová J. Kurare – netradiční způsoby podání. *Anest intenziv Med*. 2005;16(5):242-245.
- Kroll D. The Drugs Used in Execution By Lethal Injection. 2014 [Internet]. [cit. 2022-12-07]. Available from: <https://www.forbes.com/sites/davidkroll/2014/05/01/the-pharmacology-and-toxicology-of-execution-by-lethal-injection/>.
- Rogers A. The Shocking Lack of Science Behind Lethal Injections. *Science*. 2017. [Internet]. [cit. 2022-12-07]. Available from: *Arkansas Executions: The Shocking Lack of Science Behind Lethal Injections* | WIRED.
- Johnstone RE, Katz RL, Stanley TH. Homicides using muscle relaxants, opioids, and anesthetic drugs: anesthesiologist assistance in their investigation and prosecution. *Anesthesiology*. 2011 Mar;114(3):713-6. doi: 10.1097/ALN.0b013e31820b8d19.
- Doyle AC. *Upír v Sussexu*. [Internet]. [cit. 2022-12-07]. Available from: <https://www.ceskyjazyk.cz/citanka/arthur-conan-doyle-upir-v-sussexu-posledni-poklona-sherlocka-holmese.html#axzz6O2lZaOf7>.
- Wikipedia. The case book of Sherlock Holmes. [Internet]. [cit. 2022-12-07]. Available from: https://en.wikipedia.org/wiki/The_Case_Book_of_Sherlock_Holmes.
- Krosnar K. Polish police hold health workers over alleged murder of patients. *BMJ*. 2002 Feb 2;324(7332):260. doi: 10.1136/bmj.324.7332.260 b.