

Mechanismy účinku frekventně používaných léčiv a jejich terapeutická hodnota – myorelaxancia

MUDr. David Suchý

Centrální myorelaxancia se používají k tlumení chronických svalových spasmů nebo spasticity provázející onemocnění či poranění mozku a míchy. Rovněž lokální poranění pohybového aparátu, chronické bolesti zad nebo záněty jsou příkladem situací, provázených vyšším svalovým tonem. Jedná se o heterogenní skupinu léčiv, kromě dantrolenu působí na centrální nervový systém, tlumí mono i polysynaptické míšní reflexy. Liší se od periferních kurarimimetik, která se používají v anesteziologii a blokuji přenos vzruchu na nervosvalové ploténce. Jednotlivé preparáty se kromě chemické struktury odlišují farmakokinetikou (většinou dobré vstřebání a průnik do CNS, různý poločas eliminace, různý efekt prvního průchodu játry), stupněm navozené svalové relaxace, sedativními a event. anxiolytickými účinky. Klíčová slova: myorelaxancia, farmakokinetika a farmakodynamika, základní charakteristika, vertebrogenní algické stavy.

Rozdělení a základní charakteristika

Centrální myorelaxancia se dělí na dvě skupiny – benzodiazepinová a nebenzodiazepinová. Benzodiazepiny vykazují výrazný myorelaxační, resp. antikonvulzivní účinek využitelný u akutních stavů (diazepam), anxiolytický i hypnotický účinek. Benzodiazepinem, jehož jedinou indikací jsou spasmus kosterního svalstva různé etiologie, je tetrazepam (Myolastan).

Tetrazepam: Působí inhibicí aferentní stimulace alfa motorických neuronů usnadněním presynaptického inhibičního vlivu GABA při její vazbě na GABA A receptory. Účinkuje na vazebná místa pro benzodiazepiny v mozku i na periferní úrovni. Tetrazepam se velmi rychle vstřebává, v krvi se objevuje po 15 minutách, biologická dostupnost je vysoká. Vykazuje anxiolytický, sedativní i hypnotický účinek, působí antikonvulzivně. Při dlouhodobé léčbě vzniká tolerance, objevuje se nebezpečí fyzické závislosti, ačkoliv snad menší než u ostatních benzodiazepinů. Rizikové je současné požívání alkoholických nápojů. Počáteční dávka je 25 až 50 mg na noc, postupně lze zvýšit až na 100 mg denně, u hospitalizovaných je akceptovatelná dávka 150 mg denně. U dětí lze podávat pouze výjimečně, u starších pacientů je vhodné dávku redukovat na polovinu dávky pro dospělé.

Nebenzodiazepinová myorelaxancia nevedou prokazatelně ke vzniku návyku, někteří zástupci mají méně vyjádřený tlumivý efekt, což

neplatí pro baklofen a guaifenezin. Tolperison neovlivňuje zřejmě pozornost při řízení motorových vozidel či strojů, lze jej dávkovat v nezměněné dávce i u pacientů vyššího věku s poškozením ledvin nebo jater.

Baklofen: derivát GABA. Mechanismus tlumivého účinku baklofenu spočívá v imitaci účinku GABA na GABA B receptorech lokalizovaných presynapticky, výsledkem je inhibice uvolnění neurotransmiteru z presynaptického zakončení. GABA receptory jsou hojně zastoupeny ve spinální míše, kde dochází vlivem baklofenu k útlumu mono i polysynaptické aktivace motorických neuronů. Působí sedativně, vyvolává hypotonii, někdy zmatenost. Dominuje použití u spasticity spojené se sclerosis multiplex. Vzhledem ke krátkému poločasu eliminace (cca 4 hod.) je doporučeno podávání 3x denně v celkové denní dávce 15–70 mg. Při poruše renálních funkcí je třeba dávku redukovat asi na polovinu.

Guaifenezin: jedná se o anxiolytikum s myorelaxačním a výrazným expektoračním účinkem, derivát propandiolu. Používá se i v parenterální formě jako součást analgetických infuzí při léčbě akutního lumbága. Není návykový, výhodou je i dobrý bezpečnostní profil a nízká cena. Na trhu jsou dražé po 200 mg, doporučené dávky 200–400 mg 2 až 3x denně. Kombinace s paracetamolem byla již stažena výrobcem z trhu.

Mefenoxalon: strukturálně podobný guaifenezinu, má myorelaxační a mírné anxiolytické účinky. Podává se 3–4x denně 200 mg.

Carisoprodol: bývá podáván jako kombinovaný přípravek s paracetamolem. Jeho myorelaxační efekt je zpochybňován.

Tizanidin: hlavní místo jeho účinku je v míše, kde stimulací presynaptických alfa2 receptorů inhibuje uvolňování excitačních aminokyselin, které stimulují N-methyl-D-aspartátové (NMDA) receptory, má i mírný centrální analgetický účinek. Průměrná biologická dostupnost je díky extenzivnímu first-pass metabolismu asi 34 %. Při současném podání s fluvoxaminem bylo popsáno výrazné zvýšení plazmatických hladin tizanidinu v důsledku inhibice hepatálního metabolismu (CYP 1A2). Obdobný efekt může mít interakce s jinými inhibitory tohoto enzymu, např. amiodaronem, tiklopidinem nebo fluorovanými chinolony.

Tolperison: vykazuje výraznou afinitu k nervové tkáni, dosahuje vysokých koncentrací v mozковém kmeni, míše i periferních nervech. V mozkovém kmeni snižuje retikulo-spinální facilitaci a potlačuje rigiditu a elasticitu. Na spinální úrovni snižuje mono i polysynaptickou aktivitu. Kromě myorelaxačního účinku je výrobce uveden i adjuvantní vazodilatační efekt. Absorpce z GIT je dobrá, nicméně biologická dostupnost je nevelká vlivem efektu prvního průchodu játry ($F = 17\%$). Spolehlivý myorelaxační účinek lze dosáhnout parenterální aplikací tolperisonu. Eliminační poločas 2,5 hodiny umožňuje dávkování 3x denně.

Dávkování: u dospělých 2–3krát denně 150 mg, lze případně zvýšit až na 4krát 150 mg denně. Lék lze podávat i dlouhodobě, nevzniká tolerance ani fyzická závislost.

Thiokolchikosid: derivát kolchikosidu působí antagonisticky na GABA A a glycinových receptorech, má i určité protizánětlivé působení.

U bolestivých svalových spasmů je doporučeno začínat terapii intramuskulárními injekcemi a pokračovat perorální formou. Biologická dostupnost perorální formy je oproti i. m. podání asi třetinová, poločas eliminace se pohybuje okolo 8 hodin. Doporučené dávkování je 1 amp (4 mg) 2x denně i. m., perorálně jsou podávány vyšší dávky, tj. 2 x 2 tobolky po 4 mg.

Dantrolen: má specifické působení, hlavním mechanismem je uvolnění iontů kalcia ze sarkoplasmatického retikula, a tím přerušení spojení mezi excitací a kontrakcí kosterních svalů. Mezi jeho indikace patří maligní neuroseptický syndrom a maligní hypertermie. Podává se pouze intravenózně.

Použití centrálních myorelaxancií

Hlavními indikacemi jsou: patologický svalový tonus u některých neurologických onemocnění (sclerosis multiplex, míšní onemocnění



infekčního, degenerativního, traumatického nebo neoplastického původu, u svalové spasticity centrálního původu, tlumení bolestivých reflexních svalových spasmů při vertebrogenních poruchách a k usnadnění rehabilitace, event. repozice zlomenin. Tolperizon lze teoreticky využít i u poruch periferního prokrvení, při vazospasmech, bérkových vředech, dantrolen má své specifické indikace.

Myorelaxancia v léčbě vertebrogenního alogického syndromu

Myorelaxancia jsou indikována u akutních bolestí páteře v krčním a bederním úseku, jak prokazují provedené klinické studie a jejich metaanalýzy. Výhodná je kombinace s nesteroidními antirevmatiky nebo paracetamolem/tramadolem. V léčbě akutních vertebrogenních bolestí patří mezi léky druhé až třetí volby, nebo do kombinace, přednostně je vhodné použití u pacientů se akutními obtížemi se zřetelným a masivním svalovým hypertonelem, jak tomu bývá při herniacích meziobratlových plotének. V úvahu je třeba vzít i fakt, že místní zvýšení svalového napětí přesta-

Tabulka 1. Centrální myorelaxancia: přehled

Účinná látka	Přípravek
Tertarzepam	MYDOCALM
Baklofen	BACLOFEN
Guiafenezin	GUAJACURAN
Mefenoxalon	DIMEXOL, DORSIFLEX
Carisoprodol + Paracetamol	SCUTAMIL C
Chlorzoxazon + Paracetamol	ZAFOR
Thiokolchikosid	MUSCORIL
Tizanidin	SIRDALUD
Tolperison	MYDOCALM

uje ochranný mechanismus, který znehybňuje a fixuje postižený segment páteře. U chronických stavů myorelaxancia snižují účinně bolestivost oproti placebu, jsou vhodná pouze do období exacerbace obtíží, předpokládaná doba použití by neměla většinou překročit dva týdny. Delší použití zvláště benzodiazepinových myorelaxancií je spojeno s nezanedbatelným rizikem vzniku závislosti. Použití konkrétního preparátu musí vždy respektovat stav a věk nemocného, farmakoterapii a přidružená onemocnění, denní režim nemocného. Rutinní podání myorelaxancií je v některých případech nevhodné a vyžaduje pečlivé zvážení pacientovy situace ze strany

ošetřujícího lékaře. Myorelaxancia například nedoporučíme u pacientů, kteří pokračují přes terapii v každodenní pracovní zátěži, kde hrozí spíše progrese obtíží, nebo absolvují léčebnou tělesnou výchovu. Zvýšenou pozornost je nutno věnovat podání myorelaxancií u pacientů s roztroušenou sklerózou, kdy může být určitý stupeň elasticity pro pacienta výhodný.

MUDr. David Suchý

Oddělení klinické farmakologie FN
Tř. dr. E. Beneše 13, 305 99 Plzeň
e-mail: suchyd@fnplzen.cz

Literatura u autora.