

Jihočeská univerzita v Českých Budějovicích
Zdravotně sociální fakulta

Šípové jedy, jejich využití v toxikologii a medicíně

Diplomová práce

Vypracovala: Bc. Lucie Bártová

24.5. 2010

Vedoucí práce: doc. Ing. Vladimír Pitschmann, CSc.

Abstract

The introduction of physiologically and therapeutically effective drugs in anaesthetic treatment has meant a significant change. Their discovery has thus contributed to a minimisation of their negative effects on a living organism. As a result, anaesthesiology has become more controllable and safer. These new drugs translate into more comfort for the patient in the course of anaesthesiology as well as his or her rapid recovery resulting in a shorter period of hospitalisation. The research of new physiologically and therapeutically effective substances is a pre-requisition of a potential higher standard of medical care. Older substances, e.g. alkuronium and gallamin, which, due to their undesirable effects, have come out of use, have lost their significance. Nowadays, these substances have been generally replaced by substances with an intermedial effect, e.g. rokuronium and cisatrakurium, which, compared with alkuronium and gallamin, show a minimum of undesirable effects.

One of the foremost objectives of the current pharmaceutical research is to find a replacement of sukcinylcholin, which, in spite of its known side effects, has had a non-substitutable position in urgent intubation. As a result, its use is limited to out-patient application and a certain selection of patient categories. Let us hope that we shall see a replacement of sukcinylcholin being introduced in treatment in the near future. This would mean a final solution of problems arising from its side effects limiting its scope of application.

Poděkování

Ráda bych poděkovala svému vedoucímu práce doc. Ing. Vladimíru Pitschmannovi, CSc. a MUDr. Ivanu Heroldovi, CSc. za jejich spolupráci při psaní diplomové práce. Dále bych chtěla poděkovat své rodině za podporu během celého mého studia.

Prohlašuji, že svoji diplomovou práci jsem vypracovala samostatně pouze s použitím pramenů a literatury uvedených v seznamu citované literatury.

Prohlašuji, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb. v platném znění souhlasím se zveřejněním své diplomové práce, a to v nezkrácené podobě fakultou elektronickou cestou ve veřejně přístupné části databáze STAG provozované Jihočeskou univerzitou v Českých Budějovicích na jejích internetových stránkách.

Datum 24.5. 2010

Podpis studenta

Obsah.....	5
Úvod.....	8
1.Současný stav.....	9
1.1.Obecná historie používání jedů.....	11
1.1.1.Starověk.....	11
1.1.2. Středověk a renesance.....	13
1.1.3. 20. Století.....	16
1.1.4. Moderní toxikologie.....	21
1.2. Charakteristika šípových jedů.....	21
1.2.1.Evropské šípové jedy.....	21
1.2.2. Asijské šípové jedy.....	23
1.2.3. Africké šípové jedy.....	25
1.2.4.Jihoamerické rostlinné šípové jedy.....	28
1.2.5. Žabí šípové jedy.....	31
1.2.6.Severoamerické šípové jedy.....	34
1.3. Historie lékařského používání šípkového jedu kurare.....	35
1.3.1.První zmínky o šípkovém jedu.....	36
1.3.1.1.Objev mechanismu účinku kurare a jeho první klinická použití...37	
1.3.2.Látky odvozené od šípkového jedu kurare.....	38
1.3.2.1.d-Tubokurarin.....	38
1.3.2.2.Toxiferin.....	40
1.4. Fyziologie nervosvalového přenosu.....	40
2.Cíle práce a hypotézy.....	46
2.1. Cíle práce.....	46
2.2.Hypotézy.....	46
3.Popis metodiky.....	47
4.Výsledky.....	48
4.1.Literární průzkum.....	48
4.2Myorelaxancia.....	57

4.2.1. Periferní myorelaxancia.....	58
4.2.1.1. Terapeutické užití.....	58
4.2.1.2. Použití periferních myorelaxancií ve vybraných klinických situacích.....	59
4.2.1.2.1. Stáří.....	59
4.2.1.2.2. Těhotenství.....	60
4.2.1.2.3. Onemocnění jater.....	61
4.2.1.2.4. Selhání ledvin.....	62
4.2.1.3. Kontraindikace periferních myorelaxancií.....	63
4.2.1.4. Chemické vlastnosti.....	64
4.3. Nedepolarizující periferní myorelaxancia.....	65
4.3.1. Základní vlastnosti.....	65
4.3.2. Terapeutické využití.....	66
4.3.3. Nežádoucí a toxické účinky.....	66
4.3.4. Synergismus a antaginismus s jinými látkami.....	66
4.3.5. Terapeuticky užívané látky.....	67
4.4. Depolarizující myorelaxancia.....	69
4.4.1. Základní vlastnosti.....	69
4.4.2. Terapeutické použití.....	70
4.4.3. Hlavní eliminační cesty periferních myorelaxancií.....	73
4.4.4. Nežádoucí účinky periferních myorelaxancií.....	74
4.5. Využití periferních myorelaxancií z hlediska anesteziologie a urgentní medicíny.....	75
4.5.1. Antidota používaná v anesteziologii.....	78
4.5.2. Specifika při podávání farmak v dětské anesteziologii.....	80
4.5.3. Kriminální zneužití svalových relaxancií.....	81
4.6. Státní úřad pro kontrolu léčiv.....	82
4.6.1. Seznam registrovaných periferních myorelaxancií Státním úřadem pro kontrolu léčiv.....	84
4.6.2. Výroba léčiv.....	85

<i>4.7.Průzkum používání konkrétních preparátů odvozených od kurare na oddělení ARO v Mladé Boleslavi.....</i>	<i>85</i>
<i>4.7.1.Periferní myorelaxancia používání na oddělení ARO v Mladé Boleslavi.....</i>	<i>86</i>
<i>4.7.2.Antidota svalových relaxancií používaná na oddělení ARO v Mladé Boleslavi.....</i>	<i>88</i>
5.Diskuze.....	90
<i>5.1.Zhodnocení výsledků literární rešerže.....</i>	<i>90</i>
<i>5.2.Zhodnocení přínosu periferních myorelaxancií v anesteziologii, intenzivní péči a jejich dostupnost.....</i>	<i>90</i>
6. Závěr.....	92
7.Seznam použitých zdrojů.....	93
8.Seznam zkratek.....	96
9.Klíčová slova.....	97
10.Přílohy.....	98

Úvod

Téma Šíповé jedy, jejich využití v toxikologii a v medicíně jsem si pro diplomovou práci vybrala pro jeho aktuálnost a zajímavost. Ráda bych si co nejvíce rozšířila svoje znalosti v této oblasti toxikologie a medicíny.

V posledních letech prudce dochází k rozvoji farmaceutického průmyslu. S tím je neodmyslitelně spojen i výzkum stále nových terapeuticky účinnějších léků, jejich výroba a distribuce. Značná část těchto nových léků je přitom založena na výzkumu rostlinných i živočišných přírodních zdrojů. V diplomové práci se zabývám speciálně problematikou šíповých jedů se zaměřením na jejich aktuální využívání v toxikologii a medicíně.

V první části diplomové práce seznamuji čtenáře s obecnou historií používání jedů a počátky moderní toxikologie. Zabývám se historií šíповých jedů, jejich charakteristikou a působením na živý organismus. Zvláštní pozornost věnuji nejznámějšímu a pravděpodobně nejlépe prostudovanému šíповému jedu kurare a v této souvislosti také obecné teorii fyziologie nervosvalového přenosu.

V hlavní části diplomové práce se věnuji rozdělení účinných látek odvozených od šíповého jedu kurare, popisují jejich vlastností, terapeutické využití a některé nežádoucí účinky. Využití účinných látek popisují především z hlediska anesteziologie a urgentní medicíny, přičemž se zaměřuji hlavně na specifika při podávání periferních myorelaxancií ve vybraných klinických situacích a dětské anesteziologii. Krátce se zmiňuji také o antidotní terapii. Pojednávám o tom, jak lze periferní myorelaxancia, látky tak potřebné a užitečné v klinické medicíně, zneužít pro kriminální účely.

V diplomové práci vyhodnocuji literární prameny, které jsou na dané téma dostupné v tištěné i elektronické formě. Důležitou součástí hlavní části diplomové práce je i vlastní průzkum používání konkrétních periferních myorelaxancií na ARO v nemocnici v Mladé Boleslavi.

1. Současný stav dané problematiky

Objev primitivní chemické zbraně, založené na toxické látce a prostředku její dopravy na cíl, je spojen s nejstarší minulostí lidstva. Myšlenka spojit účinek oštěpu nebo šípů s účinkem jedů (šípových jedů) se zrodila nejpozději v mozku člověka ze střední doby kamenné. Inspirací a zároveň nesmírně rozsáhlou výzkumnou a vývojovou základnu byla od samého počátku okolní příroda, deštěné pralesy, roviny i lesy mírného pásma. Všude tam se ve velké míře vyskytovaly přírodní úkazy, například sopky chrlící oheň a jedovaté zplodiny do ovzduší, nebo zvířata a rostliny s rozličnými vlastnostmi, jež byly důkazem účinků chemických látek a jejich směsí, jejichž využití mohlo vést k úspěchu v lovu nebo také k vítězství nad nepřítelem. ^[8]

Schopností aktivně používat toxické látky disponuje velká skupina živočichů vybavených jedovým aparátem a dokonce i některé rostliny. Bezesporu nejznámějším jedovatým živočichem je had, který i pro své další výjimečné schopnosti v mnoha směrech ovlivnil lidskou civilizaci. Jeho jedový aparát je tvořen jedovými zuby a jedovou žlázou schopnou produkovat toxiny určené k paralyzování nebo usmrcení kořisti. Při útoku se hadi do těla oběti zakousnou a jed vstříknou přímo do rány. Některé poddruhy kobry indické mají tu schopnost, že jed mohou dokonce vstříknout až do vzdálenosti několika metrů. Hadí jedy jsou tekutiny, obsahující velice rozličné směsi biologicky a farmakologicky aktivních složek, jež si v suchém stavu udrží svou účinnost i po několik desítek let. Obsahují neurotoxiny působící na periferní nebo centrální nervstvo, kardiotoxiny účinkující na vlákna srdečního svalu, hemorrhaginy rozrušující stěny cév a hemolysiny uvolňující krevní barvivo z červených krvinek. Obsahují cirkulační toxiny vyvolávající prudký pokles krevního tlaku i složky, které ovlivňují krevní srážlivost. Produkovat jed a pomocí bodavého aparátu jej dopravit do těla jiného živočicha je schopna i většina mravenců. Studium tohoto fascinujícího hmyzu přináší ještě daleko zajímavější objevy, protože je to sociální hmyz. Schopností používat toxické látky se vyznačují i některé druhy živočichů, které nedisponují bodavým aparátem. Například brouk *Brachinus crepitans* z

čeledi střívkovitých má ve speciálním zásobníku směs hydrochinu a peroxidu vodíku, jenž při ohrožení vlivem specifického enzymu podléhá prudké reakci spojené s explozí a uvolněním odpovídajícího množství benzochinonu směrem na nepřítele. Továrnou nejrozmanitějších jedů je odpradávná rostlinná říše. Rostlinné toxické látky, zpravidla produkty sekundárního metabolismu, jsou tvořeny především látkami na bázi alkaloidů, glykosidů, rostlinných kyselin, polyacetylenových sloučenin, terpenů, proteinů a peptidů. K otravě dochází při požití částí jedovatých rostliny či při kontaktu s nimi. Podle posledních průzkumů je však celá řada rostlin schopna vést i aktivní „chemickou válku“. Například dub napadený housenkami uvolňuje chemikálie, prokyanidiny, které působí jako blokádory trávení a zároveň vylučují látku, jenž varuje ostatní duby v okolí a ty začnou také vylučovat prokyanidy. ^[8]

Ačkoli příroda neobdařila člověka žádným jedovým aparátem, dokázal si jej uměle vytvořit a účinností překonat i přírodní vzory. Otrávený šíp byl v rukou zkušeného lovce a válečníka vzhledem ke svému dosahu rozhodně nebezpečnější, než jakýkoliv jedovatý had. Postupem času však byla i tato zbraň prokonána. Již ve starověkém Řecku byl objeven způsob, jak dobývat nepřátelské hradby jedovatým dýmem, který vznikal při spalování vhodných substancí. Staří Římané vylepšili boj ohněm a Byzantinci jej dovedli ve formě "řeckého ohně" až téměř k dokonalosti. Staří Číňané, kteří jsou považováni za vynálezce střelného prachu, začali plnit granáty toxickými látkami. Tyto zbraně pak nacházely stále většího uplatnění v nespočetných válkách vedených s cílem získat nová území, suroviny, levnou pracovní sílu a odbytíště pro výrobky. ^[8] Na začátku 20. století byly vytvořeny všechny základní předpoklady pro vznik moderních chemických zbraní. Hlavně byla rozvinuta průmyslová velkovýroba, jež umožňovala nadprodukcí toxických chemických sloučenin, trhavin, a v neposlední řadě došlo ke vzniku masových armád, který podmiňoval nasazení obrovského množství zbraní. Průlom ve vývoji a používání chemických zbraní nastal v době 1. světové války, kdy 22. dubna 1915 u belgického města Ypres provedla německá armáda útok chlórem, který si vyžádal 5 000 obětí. ^[8]

1.1. Obecná historie používání jedů

V další kapitole mé diplomové práce, jsem se rozhodla jen okrajově zmínit o historii používání jedů, protože si myslím, že je tato tematika velmi zajímavá a dokazuje to, jak se s jedy v dobách dávno minulých nakládalo.

1.1.1. Starověk

Jedním z nejstarších dochovaných písemných toxikologických pramenů je Ebersův papyrus, napsaný kolem roku 1600 před n.l. Obsahuje přes devět set receptů staroegyptského lékařství, z nichž řada popisuje přípravu jedů a léčení otrav (např. sloučeniny arsenu, antimonu, rostlinné jedy z bolehlavu, opia a jiné). Dalšími písemnými doklady, které se zachovaly do dnešní doby, jsou indické vědy, posvátné sanskrtské knihy vzniklé asi kolem roku 1000 před n.l. V Ájruvédě neboli vědě o dlouhém životě je šestá část nazvaná Agadatantra věnována toxikologii. Jsou zde popsány jedy jako arsenik, akonitin apod.

Dalším státem, kde se dochovaly písemné doklady o používání rostlinných jedů je starověká Čína, odkud je znám legendární císař Šen-nung (Rudý císař), který údajně kolem roku 1000 před n. l. napsal knihu o léčivých bylinách. Podle legendy měl skleněný žaludek, takže mohl vyzkoušet chuť a účinek všech bylin rostoucích v jeho říši. Dodnes užívaným pramenem čínských znalostí o jedech a protijedech je klasický čínský lékopis Pen-cchao kang-mu.

Mezi další stát, kde již tenkrát měli profesionální znalosti o jedech a základních principech toxikologie, je starověké Řecko. O těchto znalostech starých Řeků jsme informováni především díky škole asklépiovců (asi 400 před n.l.), jejímž čelným představitelem je Hippokrates. Hippokratovo dílo bylo shrnuto do proslulého Corpus Hippocraticum. Tato sbírka lékařských textů poukazuje na to, že Řekové už v té době uměli léčit otravy pozměněním jejich absorpce v organismu.

V antickém světě bylo široce rozšířeno využívání jedů jako prostředku k odstraňování nepřátel, takže studium jedů a hledání protijedů bylo velmi důležité.

Jednou z nejproslulejších osobností v tomto oboru byl Nikander Kolofonský (185–135 před n.l.), první doložený experimentální toxikolog, který měl povoleno dělat pokusy s jedy na odsouzcích. Výsledkem jeho studií jsou dvě básně Theriaca a Alexipharmaca, z kterých jedna pojednává o rostlinných a druhá o živočišných jedech. V těchto básních Nikander zmiňuje řadu specifických jedů (např. olovnatou bělobu, oxidy olova, koniinu z bolehlavu, akonitin ze šalamounku, hyoscyamin z blínu, opium a další). Jako antidota doporučuje čaj z lněného semínka k vyvolání zvracení nebo vysátí jedu z rány od jedovatého živočicha ústy. Další významnou postavou antického období je pontský král Mithridates VI. Eupator (132–63 před n. l.), který rovněž ke svým experimentům při hledání antidot používal odsouzence a sestavil směs padesáti různých protijedů (tzv. mithridatum), jež ho měla učinit odolným proti všem známým jedům. Dodnes je tento termín v toxikologii užívaný a označuje zvýšenou odolnost jedince proti jedu (např. u chronických alkoholiků).

V dějinách je bezesporu nejproslulejší otravou helénského období poprava Sokratova, který byl roku 399 před n. l. odsouzen k vypití číše bolehlavu. Tento řecký „státní jed“ měl údajně vypít, když byl obviněn, že kazí řeckou mládež. Chtěl obětovat kapku nápoje bohům, kat mu ale řekl, že to není možné, že připravují jed tak přesně, že je nutná přesná dávka. Smrt Sokratovu podrobně líčí Platón ve spise Faidon. Jedná se v podstatě Platónův dialog, který v chronologii Platónova zpracování Sokratova života navazuje na Obranu Sokratovu, přičemž popis otravy v tomto dialogu přesně odpovídá moderním znalostem o účinku alkaloidu koniinu, hlavní složky bolehlavu.

I ve starověkém Římě bylo travičství velmi rozšířeno. V roce 82 před n. l. vydal Lucius Cornelius Sulla (137–87 před n. l.) zákon Lex Cornelia, který zakazoval držení sebemenšího množství jedu. Přes Sullův zákon se starověký Řím stal doslova rájem travičů. Nejznámější travičkou byla Locusta, první zdokumentovaná sériová vražedkyně, zodpovědná mimo jiné za smrt Britannica či císaře Claudia. Další známou travičkou a její konkurentkou byla Livia Drusila (55 před n.l – 29), manželka císaře Augusta, která svému muži naordinovala jed

rulíku zlomocného. Jedem byli údajně zavražděni také Herodes Antipas, Augustus, Vespasianus, Titus, Dormitanus, Commodus nebo Marcus Aurelius. Řecké a římské znalosti o jedech shrnul Dioscordies Pedanius z Anazarbu (40–90) ve svém spise *De materia medica libri quinti*. V těchto pěti lékařských knihách z roku 78 Dioscordies klasifikoval jedy jako živočišné, rostlinné a minerální a prosazoval užitečnost dávení pro zmírnění otravy.

1.1.2. Středověk a renesance

Stejně jako ve Starověku, tak i ve středověku představovaly jedy důležitý prostředek pro řešení politických i osobních cílů. Oblíbenými středověkými jedy byly především organické látky na bázi alkaloidů a to především alkaloidy blínu, durmanu a bolehlavu. Důležitou roli zde sehrály i toxiny jedovatých hub. Z anorganických jedů se nejvíce používaly především sloučeniny arsenu, olova a rtuti. Systém aplikace jedů byl vypracován od prostého přidání do jídla nebo nápoje, až po rafinovanější způsoby jako byly rukavice potřené arsenovou pastou.

Tímto způsobem byl údajně usmrcen císař Otto III. a vévoda bretaňský Connan II. Podobným způsobem byli zabiti i Amadeus Savojský či vévoda z Holsteinu. K oblíbeným způsobům také patřilo otravování rohů knižních stránek, na což doplatil biskup Jan z Lutychu, nebo otravování oltářních pláten, hostie či mešního vína, kterým se údajně otrávil papež Klement II. Soudobé toxikologické zkoušky v jeho ostatcích jednoznačně prokázaly přítomnost značného množství prudce jedovatého olověného cukru, tedy trihydrátu octanu olovnatého. Tuto látku s oblibou používali soudobí léčitelé při léčbě pohlavních chorob a průjmů, proto je možné se domnívat, že papež se mohl stát pouze jedním z řady jejich nechtěných obětí.

Proto i nadále v této době zůstávala aktuální otázka hledání protijedů. Důležitou osobností na tomto poli byl bezesporu Rabbi Móšé ben Maimún (1135–1204 n.l.), zvaný též Rambam nebo Maimonides, jenž je autorem díla *Jedy a jejich antidota*. V tomto díle španělský žid podrobně uvedl postupy, o kterých se soudilo, že jsou proti jedům účinné.

Za prvního skutečného toxikologa je považován švýcarský lékař Philippus Aureolus Theoprastus Bombastus von Hohenheim (1492–1541 n.l.), známější pod jménem Paracelsus. Paracelsus jako první došel k názoru, že podstatou jedů je jejich chemické působení na organismus. Zjistil, že terapeutické a toxické vlastnosti látek jsou při pohledu na látku nerozlišitelné, vše tedy podle něj závisí jen na jediném parametru a to na dávce, tedy na množství jedu dodaného do organismu. Vznikla tak teorie o závislosti odpovědi organismu na dávce. Podle Paracelsa jsou všechny sloučeniny jedy a neexistuje sloučenina, která by jedem nebyla. Paracelsus tuto skutečnost shrnul větou „Dosis sola facit venenum.“, tedy pouze dávka činí látku jedovatou. Tato věta je považována dodnes za jednu ze základních toxikologických definic.

Přes Paracelsův přínos byla ve středověku a renesanci toxikologie i nadále zneužívána. Zejména v Itálii a Francii byli v té době traviči vyhledávanými osobnostmi. Travičství využívaly i nejvýše postavené osobnosti. Z mnoha je třeba zmínit například francouzskou královnu Kateřinu Medicejskou (1519–1589), která údajně sama připravovala jedy, testovala je na chudých a nemocných a pozorovala klinické příznaky. Podle dochovaných historických pramenů s sebou údajně všude kromě skříňky s léčidly nosila i skříňku s jedy.

První zmínkou o použití jedů v naší historii je ne zcela spolehlivý zápis z latinské kroniky *Liber certarum historiarum*. Tato latinská kronika korutanského kronikáře Johanna Victoriensis uvádí, že když český král Přemysl Otakar II. nemohl dosáhnout souhlasu papeže se svým rozvodem s Markétou Babenberskou, dal ji roku 1261 v Křemži otrávit. Spolehlivějším údajem je zmínka Zbraslavské kroniky, která popisuje vpád německého vojska Albrechta Habsburského v 1304. Albrecht se pokoušel dobít Kutnou Horu, ale horníci naházeli do potoka, který protékal Albrechtovým ležením, strusku obsahující olovnaté a arsenité sloučeniny a řada oblátek podlela otravě. Dalším známým historickým údajem je pokus o otravu královny Karla (pozdějšího císaře Karla IV.), k němuž došlo v roce 1331 v italské Pavii, o čemž píše sám Karel ve *Vita Caroli*. Známý je rovněž pokus o vraždu Vladislava II. Jagelonského jedem roku 1474, k němuž se z návodu

Matyáše Korvína propůjčil staroměstský lékárník Tomášek z domu U zlaté lilie, který vyslal Jiřího Hluckého do Benátek, kde byl velkoobchod s jedy. Jiří Hlucky bohužel řekl, na co jed potřebuje a představitelé Benátek Vladislava II. Jagelonského varovaly.

Ani v baroku se nic na zneužívání jedů k politickým a osobním cílům nezměnilo. Z mnoha travičů té doby je třeba připomenout především Theofanii Palermskou, která od roku 1659 nejprve v Palermu a později v Neapoli prodávala proslulou kosmetiku s obsahem arsenu. Tento jed je známý jako Aqua Tofana. Po roce 1709 byla travička stíhána světskou mocí a posléze zatčena a upálena v Neapoli.

Stejně jako v Itálii tak i ve Francii mělo travičství velkou tradici. Ve Francii působila jako dodavatelka jedu pro šlechtice proslulá Catherine Monvoisin (1640–1680), známá i jako La Voisinová. K jejím zákazníkům patřila například milenka Ludvíka XIV. markýza de Montespan. Další travičkou té doby byla Marie markýza de Brinvilliers (1630–1676), která otrávil celou řadu svých příbuzných, aby se mohla zmocnit jejich majetku. Praktika otravování příbuzných za účelem dědictví se v té době ve Francii tak rozšířila, že arsenik byl nazýván „dědickým práškem“. Ludvík XIV. musel zřídit zvláštní soudní dvůr určený jen pro případy travičství.

Z českých dějin té doby si zasluhuje zmínku staroměstský lékárník František Dirix z Brucku a Rottenbergu, který roku 1676 připravil a demonstroval účinnost universálního léku proti otravě založeného na emetickém principu.

Teprve osvícenská doba a nastupující 19. století znamenaly prudkou změnu ve vývoji toxikologie jako vědního oboru. Za jednu z prvních prací, která si všímá nikoliv akutních, ale chronických, tedy dlouhodobých otrav, je práce italského lékaře Bernardina Ramazziniho (1633–1714), který se ve své knize *De morbis artificum diatriba* z roku 1700 věnoval problematice chorob z povolání. Ve své práci se mimo jiné zabýval i působením olovnaté běloby na hrnčíře a malíře. Dalším lékařem té doby je Percival Pott (1713–1788), který publikoval korelaci mezi zaměstnáním kominíků a zvýšením počtem rakoviny u nich. Bezesporu

nejvýznamnější postavou tohoto období je španělský lékař Matthieu Joseph Bonaventure Orfila (1787–1853). Tento španělský lékař se stal v roce 1823 prvním profesorem toxikologie a soudního lékařství na Sorboně. Orfila jako první definoval toxikologii jako samostatnou vědeckou disciplínu. Studium soustředil především na toxické a terapeutické účinky chemických sloučenin. Položil základní kámen kvantitativní metodologie, tj. studie účinků chemikálií na zvířata a je proto právem pokládán za otce moderní toxikologie. Hlavním jeho dílem je spis *Traité des Poisons tirés des Régnes minéral, végétal et animal, ou Toxicologie Générale Considérée sous les rapports de la Physiologie, de la Pathologie et de la Médecine légale*, vydaný v Paříži roku 1814, v němž mimo jiné klade důraz na význam chemické analýzy jako průkazu, že nalezené příznaky otravy mají vztah k přítomnosti chemikálie v těle. Mnoho jeho návrhů, týkajících se léčení otrav, je i dnes akceptováno. Mezi léčebnými postupy prosazoval mimo jiné i umělé dýchání a pochopil některé z mechanismů vylučování jedů z těla.

Neméně důležitou událostí, jež v podstatě zastavila a omezila travičské pokusy na minimum, bylo zavedení chemické analýzy do toxikologické a soudní praxe. Je třeba zmínit zejména Marshovu zkoušku na arsen, která byla zavedena roku 1832. Marshova zkouška sehrála klíčovou roli v travičském „procesu století“. Jednalo se o případ Marie Lafargeové, obžalované a posléze právě na základě chemické analýzy odsouzené za vraždu manžela Charlese Lafargea arsenikem.

1.1.3. 20. století

Od počátku 20. století dochází k nepřetržitému rozvoji toxikologie jako moderní vědecké disciplíny. Pozornost toxikologů se postupně soustřeďovala na studium mechanismu účinku jedů a na vyvozování obecnějších hypotéz a teorií o vztazích mezi strukturou chemických látek a jejich účinky. K rozvoji toxikologie nepochybně přispěl i rozvoj analytické chemie, který vedl k možnosti stanovit stopové koncentrace škodlivin v libovolných biologických materiálech. Velký vliv na toxikologii měl i rozvoj chemických výroby a s ním i uvolňování

obrovského množství chemikálií do životního prostředí. Dalším vlivem je i bezesporu výroba nových chemikálií, s nimiž se člověk během svého vývoje dosud neseťkal, podmíněný bouřlivým rozvojem organické chemie. Hybnou pákou rozvoje toxikologie jsou bohužel ale také chemické katastrofy, které byly v minulosti spojené například s používáním DDT, nemocí Itai-itai z rýže kontaminované kadmíem v Japonsku, nebo s nemocí Minamata způsobené rybami zamořenými dimethylrtutí. K tomu lze přidat nekonečný počet menších katastrof, které vznikly z distribuce aditiv s neznámými účinky v potravinách, v kosmetice a zavedením nejrůznějších přípravků v zemědělství.

Za vůbec největší průmyslovou havárií v dějinách lidstva je považován výbuch v chemické továrně americké firmy Union Carbide v indickém Bhópálu. V noci z 2. na 3. prosince 1984 uniklo do okolí chemické továrny asi 40 tun methylisokyanátu, kyanovodíku a dalších látek poškozujících lidské zdraví. Po havárii zemřelo během 3 dnů přibližně 8000 lidí, do dnešního dne zemřelo přibližně 20 tisíc lidí a celkový počet zasažených lidí dosáhl více než půl milionu. Havárie v indickém Bhópálu vzbudila celosvětové zděšení a ve Spojených státech amerických, jako reakce na tuto katastrofu, byl v roce 1986 schválen speciální zákon o havarijním plánování a právo komunit na informace („Emergency Planning and Community Right-to-Know Act“). V pořadí druhou největší katastrofou je katastrofa v italském Sevesu, kde v roce 1976 došlo k havárii chemické továrny švýcarské firmy Givaudan, která byla součástí koncernu Hoffmann-Leroche a vyráběla herbicid TCP. Během této havárie v Sevesu do ovzduší unikly asi dva kilogramy dioxinu, které postupně zamořily téměř dva tisíce hektarů půdy v okolí. Firma teprve po 17 dnech přiznala, že uniklé plyny obsahovaly i extrémně toxický dioxin. Na následky otravy onemocnělo tenkrát asi 200 lidí. Reakcí na tuto havárii bylo zpracování a v roce 1982 schválení evropská směrnice 82/501/EEC týkající se prevence a minimalizace negativních účinky průmyslových havárií, která je známa také jako direktiva SEVESO I. V prosinci roku 1996 ji nahradila podrobnější směrnice 96/82/EC, nazývaná také jako direktiva Seveso II.

Stručný přehled nejdůležitějších chemických katastrof na světě je uveden v tab.1. Přehled některých organických a anorganických jedů a jejich používání od starověku po současnost obsahuje tab. 2.

Rok	Místo	Příčina	Následky
1921	Oppau - Německo	Exploze směsi síranu a dusičnanu amonného používané jako hnojivo	610 lidí zemřelo a dalších 4300 lidí bylo těžce zraněno
1947	Texas - USA	Výbuch tankeru s hnojivem	600 lidí zemřelo a dalších 3500 bylo zraněno
1948	Ludwigshafen - Německo	Únik dimethyleteru z cisternového vozu na území chemické továrny BASF s následným požárem	178 lidí zemřelo a dalších 2500 lidí bylo zraněno
1953	Minamata - Japonsko	Únik rtuťi z chemického provozu	Celkem onemocnělo 121 lidí, z toho na následky kornatění mozku zemřelo 71 lidí a ostatních 50 lidí mělo trvale poškozenou CNS
1974	Flixborough - Anglie	Prasknutí obtokového potrubí reaktoru a únik cyklohexanu s následným výbuchem	28 lidí zemřelo a dalších 36 lidí bylo vážně zraněno
1974	Litvínov - Česká Republika	Výbuch ethylenu v prostorách chemických závodů	14 lidí zemřelo
1976	Seveso - Itálie	Únik dioxinu z chemického reaktoru	2000 lidí hospitalizováno pro otravu dioxinem a dalších 600 lidí bylo evakuováno
1980	New Castle - USA	Expoze a požár výroby polypropylenu	5 lidí zemřelo a 23 lidí bylo zraněno
1981	Freeport - USA	Exploze a požár polyethylenové jednotky	5 lidí zemřelo a 6 lidí bylo zraněno
1984	Bhópál - Indie	Únik methylisokyanátu, kyanovodíku a dalších látek způsobený vniknutím většího množství vody do chemického	2500 lidí zemřelo a tisíce jich bylo zraněno

		reaktoru	
1988	Henderson - USA	Požár a výbuch výroby chloristanu amonného	2 lidé zemřeli a 350 lidí bylo zraněno
1989	Pasadena - USA	Exploze a požár v důsledku úniku etylenu a isobutanu z produktovodu	23 lidí zemřelo a 130 lidí bylo zraněno
1990	Channelview- USA	Exploze a výbuch petrochemického komplexu	17 lidí zemřelo
1991	Nižněkamsk - SSSR	Výbuch etylenové jednotky	Žádné ztráty na životech nebyly zaznamenány, vznikla však obrovská škoda (1 mld. USD)
1994	Port Neal - USA	Výbuch výroby dusičnanu amonného	4 lidé zemřeli, 8 lidí bylo zraněno a 2500 lidí bylo evakuováno
1995	Savannah - USA	Výbuch síranu terpentinu s následným požárem	2000 lidí bylo evakuováno po dobu 1 měsíce
1995	Lodi - USA	Výbuch při míšení chemikálií s následným požárem	5 lidí zemřelo a desítky jich bylo zraněno
2001	Toulouse - Francie	Havárie v továrně na umělá hnojiva s následnou explozí dusičnanu amonného, po detonaci se uvolnil oblak čpavku a dalších jedů	30 lidí zemřelo a 2500 bylo vážně zraněno

Tab. 1. Přehled nejdůležitějších chemických katastrof na světě za posledních 80 let

Časové období	Organické jedy	Anorganické jedy
Starověk Od poloviny 4. tisíciletí před n. l. až do 5. století	Alkaloidy blínu, šalamounku, bolehlavu a opia	Antimon, arsen, oxidy olova
Středověk a renesance 5.–16. století	Alkaloidy blínu, bolehlavu, durmanu a toxiny jedovatých hub	Sloučeniny arsenu, olova a rtuti
Baroko 16.–17. století	Alkaloidy blínu, oměje, rulíku či čemeřice, ropuší jedy	Arsen, arsenik (oxid arsenitý)
Osvícenství	Dýmotvorné směsi –	Arsen, arsenik (oxid arsenitý),

18.– 9. století	maskovací dýmy	uhličitan měďnatý (měděnka), fosfor
20. století	Cyklohexan, kyanovodík, methylisokyanát, ethylen	Kadmium, rtuť, dusičnan amonný, síran amonný

Tab. 2. Přehled organických a anorganických jedů používaných v určitém časovém období

1.1.4. Moderní toxikologie

Moderní toxikologie je vědním oborem řazeným k lékařským vědám, na němž se podílejí prakticky všechny známé obory od teoretické fyziky po klinickou medicínu. Toxikologie dnes volně přebírá poznatky z nejrůznějších základních věd. Využívá principů a zákonů chemie, zvláště biochemie. Je závislá na znalostech fyziologie, ale i anatomie a patologie. Teoretická fyzika dává nahlédnout do nejzákladnějších mechanismů toxických účinků, tj. slabých mezimolekulových interakcí. V posledních desetiletích se bouřlivě rozvíjí i teoretické modely odhadu toxicity na počítačích.

Hlavním cílem toxikologie je zjištění škodlivých a nežádoucích biologických vlastností (toxicity) chemických sloučenin i jejich směsí. Hledá preventivní opatření na ochranu před jejich škodlivými účinky, a pokud již k otravě dojde, pak také účinné způsoby diagnostiky a léčby.

1.2. Charakteristika šípových jedů

1.2.1. Evropské šípové jedy

Jak plyne ze starověkých pramenů, evropské šípové jedy byly velice často připravovány z hadů. Do úvahy přichází především zmijs různokřídlá (*Vipera ammodytes*), zmijs levantská (*Vipera lebetina*) nebo také zmijs obecná (*Vipera berus*), jejichž jed zabíjí člověka již při dávce 15 miligramů, čímž se řadí mezi nejúčinnější hadí jedy vůbec. Obsahuje hemorrhaginy, neurotoxiny a koagulačně aktivní složky ovlivňující krevní srážlivost. ^[8]

K nejrozšířenějším rostlinným šípovým jedům bezesporu patřily pryskyřníkovité (*Ranunculaceae*). Nejoblíbenější z nich byl oměj šalamounek (*Aconitum napellus*), který používala při přípravě svých extraktů také mýtická kolchidská kouzelnice Medea. ^[8]

Extrakt oměje s obsahem vysoce toxického akonitinu byl jako šípový jed používán ještě v 17. století na Pyrenejském poloostrově. V době druhé světové války byl v Německu navržen k použití pro otrávené střely. ^[8]

Některé staré evropské kmeny používaly výtažky z pryskyřníku prudkého (*Ranunculus acris*), pryskyřníku hlíznatého (*Ranunculus bulbosus*) nebo pryskyřníku litého (*Ranunculus sceleratus*), které obsahují mitotický jed protoanemonin se silným dráždivým účinkem. Po vstřebání působí tlumivě na centrální nervovou soustavu a vyvolává zástavu dechu. Smrt zadušením vyvolával i šípový jed připravený z oleandru obecného (*Nerium oleander*), obsahující kardoaktivní glykosidy oleandrin, deacetyloleandrin, neriin a neriantin. Velice účinné steroidní alkaloidy protoveratrin, germerin a germitrin, které způsobují ochrnutí a zástavu dechu, obsahoval šípový jed z některých druhů kýchavic, například z kýchavice bílé (*Veratrum album*).

Podle starých římských pramenů Galové používali k přípravě šípového jedu tis (*Taxus baccata*), který obsahuje účinnou látku taxin. Tento jed dráždí trávicí ústrojí, zastavuje dýchání a srdeční činnost.^[8]

Dalším jedem, kterým napouštěli Galové své šípy, je podle Plinia Staršího šťáva z čemeřice (*Helleborus niger*). Tato vytrvalá bylina obsahuje glykosidy helebrin a desglukohelebrin s kardiotoxickým účinkem, který poněkud připomíná africký šípový jed ouabain.

Dalším šípovým jedem, který se na území Evropy používal, byla mléčná šťáva z pryšcovitých rostlin (*Euphorbiceae*), zejména z druhů pryšce chojky (*Euphorbia cyparissias*) a pryšce kolovratce (*Euphorbia helioscopia*), které obsahují deriváty ingenanu a forbolu, jejichž resorpce způsobuje nepravidelný puls a křeče. Toxické látky odvozené od forbolu obsahuje i další pryšcovitá rostlina šípového jedu ladel počistivý (*Croton tiglium*) nebo lýkovec jedovatý (*Daphne mezereum*) z čeledi Thymelaeaceae. K letálnímu průběhu otravy těmito rostlinami často stačí jen několik semen. V roce 1966 byly v Heidelbergu v Německu provedené studie, kde se ve středisku pro výzkum rakoviny prokázaly jejich kokancerogenní vlastnosti.^[8]

Z hlediska vojenského významu se největšímu zájmu odborníků těší skočec obecný (*Ricinus communis*), jehož semena obsahují vysoce toxický glykoproteid ricin, který inhibuje syntézu bílkovin. Letální dávka ricinu pro člověka se

pohybuje kolem 30 miligramů při požití a při aplikaci pod kůži jsou to zhruba 3 miligramy. Vhodně rozptýlený ricin vyvolává především těžké spojivkové záněty, kožní ekzémy a astmatické záchvaty. Studium ricinu se zabývaly mnohé výzkumné instituce, které v něm spatřovaly vhodnou náhražku fosgenu, což je jedna z bojových chemických látek. ^[8]

1.2.2. Asijské šípové jedy

V Asii lze studovat šípové jedy u řady přírodních civilizací, které dosud nesou stopy pravěku. Šípové jedy jsou často připravovány z extraktu některých kulčibových stromů Strychnos z čeledi Loganiaceae, například Strychnos tieuté a Strychnos nux – vomica, které popsal již v roce 1540 Valerius Cordus. Tyto stromy obsahují vysoce toxický alkaloid brucin a zejména strychnin, který poprvé izolovali v roce 1818 francouzští profesori farmacie Joseph Bienaimé Caventou a Pierre Joseph Pelletiers. Strychnin je typický křečový jed, který zasahuje především zadní kořeny míchy. Jeho toxicita je srovnatelná s účinnými látkami jihoamerického jedu kurare. ^[8]

V Indočíně patří dodnes mezi nejpoužívanější šípový jed získaný z latexu stromu Antiaris toxicaria, známého v Asii pod názvem upas, který působí leptavě a vyvolává zástavu srdeční činnosti. Alakové, příslušníci etnické skupiny žijící v okolí Laosu, tento jed nazývají nong a k základní surovině přidávají extrakt z tabákových listů ke zvýšení rychlosti působení jedu a také extrakt z papriky, který má za cíl zvýšit bolestivost poranění. ^[8]

Dalším pravěkým kmenem obývajícím asijský kontinent jsou Semangové, kteří původně používali luky, později však převzali od sousedních kmenů bambusové foukací zbraně sumpitan nebo belau, konstrukčně podobné jihoamerické servantaně. Sumpitan je dva až dva a půl metru dlouhá dvojitá roura ze speciálního druhu bambusu, vystřelující jemné šípky zhotovené ze žeber bertamové palmy. Semangové místo zasažení otráveným šípem vyříznou, aby bylo maso požitelné. ^[8]

Podle cestovatele E. St. Vráze sumpitany s použitím upasového jedu zhotovovala také celá řada původních kmenů na Borneu, například Ukitové nebo Kajané. Jejich sumpitany byly vysoce účinnými válečnými prostředky, před kterými se Dajakové chránili pevnou huňatou kůží. ^[8]

Některé upasové recepty, známé i z Číny, udávají směs výtažků z druhů *Antiaris toxicaria*, *Kaempferia galanga*, *Euphorbia tirucalli* a *Rhus toxicodendron*, který obsahuje kontaktní jed urushiol, derivát 1,2 – benzendiolu. ^[8]

V oblasti mezi řekou Brahmaputry v Indii a Barmou žijí již od pradávna kmeny bojovných Nágů, jejichž nejobávanějšími válečnými prostředky byly otrávené šípy. Tyto kmeny Nágů získávají jed z mízy stromů putei, rostoucího v hlubokém pralese pod pohořím Patkwainem. Putei má tak silně omamnou vůni, že všechna zvířata a ptáci, které k sobě přiláká, zahynou, jen když se nadýchají. I pro člověka je nebezpečné přiblížit se stromům putei, fouká-li vítr směrem od nich. Místní kmeny, po získání mízy ze stromů, přelévají tekutinu do připravené hliněné nádoby a na mírném ohni nechají zhoustnout na tuhou černou hmotu. Otrávené šípy lovci a bojovníci přenášejí v bambusových toulcích, přičemž hroty šípů jsou zabaleny do banánových listů. Údajně sebemenší zranění způsobuje rychlou otravu a smrt. ^[8]

Dalším kmenem, který využíval k lovu šípových jedů, jsou Hmongové. Tento kmen obývá severní Vietnam. Hmongové znali šípový jed z některých druhů oměje (*Aconitum*), zejména *Aconitum fischeri*, s obsahem velice účinného alkaloidu akonitinu, který již při dávce 30 mikrogramů na kilogram způsobuje ochrnutí srdeční činnosti a dýchacího centra. Ve středním Vietnamu se používal šípový jed z rostliny druhu *Thuberghia*. Mezi vražedné jedy této oblasti dále patřily rostliny druhu *Thevetia* s obsahem glykosidu thevetinu s kardiotoxickým účinkem nebo rostliny druhu *Gelsemium*, ve Vietnamu známé jako *thuoc rut ruot*, které vyvolávají charakteristickou ztrnulost. ^[8]

Mimo rostlinných šípových jedů, si v některých oblastech Asie odpradáva velice cenili účinných hadích jedů. Tyto jedy se zejména rozšířily v celé oblasti jižní a jihovýchodní Asie. Například jed kobry indické (*Naja naja*)

z čeledi Elapidae usmrtí dospělého člověka při dávce 15 miligramů, přičemž množství jedu při jediném uštknutí představuje kolem 210 miligramů, to je asi 14 letálních dávek. Dalším hadem obývajícím tyto oblasti Asie je Bungarus candidus, jehož jed usmrcuje již při dávce nepřevyšující jeden miligram, přičemž tento plaz dokáže do rány vpravit naráz asi 5 miligramů jedu. ^[8]

Mimo těchto výše zmíněných jedů používaly asijské kmeny také toxické látky k rybolovu. Americký spisovatel a dobrodruh Richard Halliburton popisuje lovce lebek kmene Dajaků z ostrova Borneo, kteří loví ryby pomocí otravování vody šťávou z kořene rostliny zvané tuba. Při zamoření vody ryby vyplouvají na povrch, kde jsou následně zabíjeny oštěpy a chytány do sítí. ^[8]

Z nejstarších písemných památek na šípové jedy jsou zajímavé zejména posvátné texty indického védského období. V období 1200 až 1000 před n.l. vznikl sanskrtský spis Rgvéda, který popisuje smrtící šípy boha hrůzy, ale také medicíny, Rudry. Je zajímavé, že právě chirurgie byla ve staré Indii definována jako věda o extrakci šípů. Nejznámějším představitelem tohoto oboru je lékař Sušruta, který působil v 6. století před n.l. v Banárasu na řece Ganze. ^[8]

1.2.3. Africké šípové jedy

Šípové jedy se objevily prakticky na celém území afrického kontinentu pod různými místními názvy, které poněkud ztěžují jejich popis a identifikaci. K těmto šípkovým jedům řadíme například kidi sarané v povodí řeky Sénégal, owamba v povodí řeky Kongo, wakinga na území dnešní Namibie, kombé zejména kolem východoafrických jezer Tanganika a Malawi, tanquin na Madakaskaru, murichu u Viktoriina jezera a Bushi na Etiopské vysočině. ^[8]

Nejlépe prostudované šípové jedy pocházejí z rostlin rodu Strophantus, které domorodci nazývají jednoduše rostlinami šípkového jedu, a které poprvé popsal v roce 1861 anglický cestovatel David Livingston. Známé druhy Strophantus hispidus, Strophantus kombé nebo Strophanthus gratus obsahují vysoce účinné kardioaktivní glykosidy (s účinkem na srdeční sval) včetně skupiny glykosidů označovaných jako strofantin. Nejúčinnější z těchto látek je g-strofantin

nebo-li ouabain, který byl poprvé izolován v roce 1888 a podobně jako některé další strofantové glykosidy našel uplatnění v medicíně při léčbě srdečního selhávání. Afričané natírají hroty šípů a oštěpů červenou olejovitou hmotou z rozdrcených semen nebo extraktem semen a kořenů. Fangové z Pobřeží slonoviny zvyšují účinnost jedu kvašením rozdrcených semen a listů spolu s květy banánovníku. Jed je mimořádně účinný a některé bojové kmeny ho od nepaměti používaly při ochraně nomádů a jejich stád před divokou zvěří. Několik otrávených šípů dokáže usmrtit i dospělého slona. Drobnější savci hynou po zásahu jediným šípem, přičemž stačí uběhnout sotva několik set metrů. Strofantový jed se podobně jako kurare v trávicím traktu velice špatně absorbuje, proto je konzumace masa v podstatě bezpečná. Některé kmeny však pro jistotu nakapou do rány uloveného zvířete šťávu z kůry obrovitého stromu baobab s obsahem taninu, který chemicky sráží glykosidy.

Zmiňovaný oubain je také základní složkou šípového jedu, který se na pobřeží Keni, v oblasti Mombasy, pod názvem giriana připravuje extrakcí ze dřeva keře nebo malého stromku *Acokanthera schimperi* a dosud se používá i ve válečných konfliktech. ^[8]

Obvyklá délka otrávených šípů vystřelovaných lukem nepřesahuje jeden metr. Mají kruhový průřez a na konci jsou stabilizované pomocí per. Válečné šípy nilotských Massajů, lovců lvů a slonů, kteří praktikují tradiční způsob zpracování železné rudy a kovářských prací, mají ploché železné hroty ostré po celém obvodu. Jiné kmeny naopak válečné šípy opatřují zpětnými háčky. Některé šípy dnešních nelegálních lovců zvěře jsou vybaveny trojúhelníkovým snímatelným hrotem, kterým lze dopravit až deset gramů jedu, tedy desetkrát více, než je obvyklá dávka. ^[8]

Za zmínku také stojí africké šípové jedy Pygmejů a Křováků. Podle svědectví některých cestovatelů příslušníci pygmejských kmenů z povodí řeky Kongo napouštěli jedem nejen své šípy, ale i ostré špice kopí, které používali zejména k lovu slonů, buvolů a divokých prasat. Šípy, jejichž špice byly z tvrdého dřeva tvrzeného ještě ohněm, ukládali do toulce z opičí či antilopí kůže.

Pygmejové používají několik druhů přírodního materiálu, nejčastěji však rostliny *Parquetina nigrescens*, které obsahují vysoce toxické ve vodě rozpustné kardioaktivná glykosidy.

Zajímavý africký šípový jed je připravován ze semen rostliny *Physostigma venenosum*, známé na Kalabárském pobřeží jako kalabáрске boby esere. ^[8] V roce 1864 izolovali J. Jobst a O. Hesse ze semen velice účinný indolový alkaloid fysostigmin (eserin), který již v dávce 0,5 miligramů na kilogram způsobuje smrt ochrnutím srdečního svalu. Pro svoji schopnost inhibovat cholinesterázu v lidském organismu, zužovat zorničku a snižovat nitrooční tlak, se fysostigmin v moderní vojenské medicíně používá i jako antidotum při otravě psychoaktivní bojovou chemickou látkou s kódovým označením BZ (3-chinuklidinyl-difenylhydroxyacetát). Výzkum eserinu v době druhé světové války v USA vedl posléze k přípravě nových farmakologicky aktivních aromatických karbamátů, z nichž některé byly navrženy jako potenciální bojové chemické látky. ^[8]

Dalšími kmeny, které využívají k lovu kořisti šípové jedy, jsou křovácké kmeny. Tyto kmeny obývají severní okraje pouště Kalahari. Křováci znají jed z prýsců *Euphorbia candelabrum* i srdeční jed z rostliny *Antiaris toxicaria*, který obsahuje toxický glykosid antiarin. Výtažky potírají kamenné hroty svých oštěpů a šípů, jimiž loví dokonce i slony. Do svých receptur přidávají někdy larvy a kukly brouků *Diaphidia simplex*, které získávají svůj neobyčejný jed z rostlin, na nichž žijí. Jed působí lokálně zánětlivě a vyvolává poruchy dýchání, přičemž jediná larva o hmotnosti 0,12 gramu, rozmačkaná a smíchaná s vodou (0,005 ml extraktu), dokáže usmrtit králíka. Na výrobu jednoho šípu spotřebují Křováci asi dvacet larev. Z dalších křováckých živočišných šípových jedů lze uvést neurotoxický jed sklípkana *Mygale barrowi* smíchaný s výtažkem z rostliny *Amarylis disticha*. Některé kmeny používaly rozmačkané stonožky, vysušené a na prášek roztlučené červené mravence smíchané s olejem, případně i jed nejrozšířenějšího afrického hada, zmije útočné. Některé kmeny východní Afriky používají ve formě šípového jedu nebo prostředku k otravování vody při rybolovu extrakt z rostliny *Tephrosia vogeli*, který obsahuje rotenon, jehož letální dávka

pro člověka činí asi 400 miligramů na kilogram tělesné hmotnosti. Toxický účinek rotenonu je založen na na inhibici transportu elektronů při syntéze ATP, tedy na blokadě buněčného dýchání. Řada východoafrických kmenů napouští své šipy extraktem z listů rodu *Dichapetalum*, například *Dichapetalum cynmosum*, které obsahují vysoce toxickou kyselinu fluoroctovou. Mechanismus jejího účinku spočívá v inhibici transportu citrátu přes membránu mitochondrií. Perorální letální dávka pro člověka představuje 2 až 5 miligramů na kilogram, takže k jeho usmrcení stačí již 10 listů. Extrakt z jediného listu usmrtí několik krys nebo dokonce několik psů, protože smrtící dávka činí 0,06 miligramů na kilogram intraveózně. ^[8]

Jed není vhodný pro lovecké účely, protože maso otrávených zvířat je jedovaté.

Kyselina fluoroctová byla již před druhou světovou válkou studována v Německu v rámci prací na nových insekticidech, které posléze vedly k objevu bojových chemických látek s nervově paralytickým účinkem tabun, sarin a soman. ^[8]

1.2.4. Jihoamerické rostlinné šípové jedy

Z jižní Ameriky pocházejí geneticky asi nejmladší, ale nejznámější šípové jedy. Pod označením kurare se staly přímo symbolem pro celou skupinu farmakologicky účinných látek tohoto typu. Domorodé indiánské kmeny žijící v povodí řek Amazonky, Orinoka a Rio Negro je nazývají urari, woorari, borore, ticuma nebo mecavue, což ve volném překladu znamená "ten padne, ke komu přijde". Indiáni uchovávali kurare v bambusových tyčích jako curare de tubo (bambusové curare), v hliněných hrncích jako curare de pote (hrncové kurare) a ve vysušených plodech tykve *Crescentia cujete* jako curare de calebasa (tykvové kurare).

Nejnověji se kurare označuje podle druhů rostlin, ze kterých je jed připraven. Např. tzv. "Menispermaceae curare" je připravováno z rostliny *Chondrodendron tomentosum* a blízkých druhů z čeledi Menispermaceae, jejichž

výtažek je hlavní součástí bambusového a hrncového kurare. Bambusové kurare obsahuje nejúčinnější látku tubokurarin, v hrncové dávce kurare se nachází zejména protokurarin. Druhý typ, tzv. "Loganiaceae curare", v podstatě je identicky s tykvovým kurare, obsahuje výtažek z rostlin druhů *Strychnos*, které náleží do čeledi Loganiaceae. Nejznámější je kulčiba smrtonosná (*Strychnos toxifera*), která obsahuje toxiferin. Účinné látky obsažené v kurare se vážou na motorická zakončení receptorů a tím znemožňují přístup neurotransmiteru acetylcholinu. Toto blokování nervového vzruchu se projeví ochablostí až paralýzou kosterních svalů, případná smrt nastává zadušením. Uvedený mechanismus účinku našel významné uplatnění v medicíně, zejména v případech, kdy je potřebné dosáhnou maximální svalové uvolnění u chirurgických zákroků. V současné době jsou přípravky z kurare nahrazovány syntetickými kurareformními látkami s myorelaxačními účinky jako jsou např. pankuronium nebo atrakurium, u nichž lze vyvolanou paralýzu snadněji regulovat.

Kurare je ideálním loveckým jedem, protože působí pouze při parenterálním podání a maso ulovených zvířat tak může být bez většího rizika požit. Je však také velice nebezpečné v boji, jak dokazují mimo jiné zkušenosti španělských cestovatelů i dobyvatelů. Dobyvatel Francisko de Orellana si při průzkumu oblasti Peru v roce 1541 do svého deníku poznamenal: "Neunikli jsme beze ztrát, neboť Indiáni zabili jednoho člena naší výpravy. Po pravdě šíp vnikl sotva na půl prstu hluboko, byl ale otrávený a tak nešťastník poručil duši Bohu." Mnich Gaspar Carvajal, který výpravu doprovázel, tuto událost popsal takto: "V okamžiku, kdy byl zasažen, pocítil prudkou bolest a bylo hned zřejmé, že jeho zranění je smrtelné. Proto se vyznal ze svých hříchů a ulehčil své duši. To v nás vzbudilo pocit lítosti nad jeho utrpením. Zasažená noha úplně zčernala a jed se z nohy postupně šířil jako něco živého a nebylo možno tomu zabránit, ačkoli mu ránu několikrát vypalovali želízkem; když jed dosáhl srdce, raněný zemřel. Ale než odevzdal duši Bohu, který ji stvořil, tři dny se zmítal v krutých bolestech."^[8]

Ačkoli první vzorek kurare přivezl do Evropy již v roce 1596 sir Walter Raleigh a jeho fyziologické působení kolem roku 1743 na řece Maraňon studoval

Charles Maria de la Colndamine z Francouzské akademie věd, přípravu legendárního jedu poprvé popsali přírodovědci a cestovatelé Alexander Humboldt a Aimé Bonpland v roce 1800, když pozorovali při práci domorodce na misijní stanici Esmeralda na Orinoku. Indián, který jed kurare připravoval, vysvětlil jeho přednosti: "Je to rostlinná šťáva, která zabíjí tak tiše, že nikdo ani neví, odkud střela přiletěla." [8]

Podrobný popis přípravy jedu podal také německý průzkumník Richard Schomburgk. Podle jeho receptury se do hrnce s vodou na mírném ohni nejprve přidá roztlučený rostlinný toxický materiál a jakmile je dosaženo varu, v malých dávkách se přihazují další rostliny s obsahem stabilizujících a jiných podpůrných látek. Jakmile tekutina v hrnci zhoustne a získá kávovou barvu, přefiltruje se pomocí nálevky z palmového listu, do které je vložena čerstvě natrhaná hebká tráva. Filtrát je odebrán do menší nádoby a ponechán na slunci, aby zhoustnul ještě více na sirupovou hmotu. Tento sirup se potom rozlije do malých hliněných hrnečků, kde do tří dnů zcela ztuhne do finální podoby. Ke zkoušení účinnosti jedu používali výrobci ještěrky. Namočili špičku jehlice do jedu a nechali zaschnout. Potom jehlicí píchli ještěrce do prstu zadní nohy a pustili ji. Když byl jed dostatečně účinný, po devíti minutách se dostavily příznaky otravy a za další minutu bylo zvíře mrtvo. Účinek jedu se zvyšuje u teplokrevných zvířat. Například myš intoxikovaná tímto způsobem zahyne už za čtyři a kuře za tři minuty. [8]

Některé indiánské kmeny vyvinuly ještě propracovanější testovací metodu, podle které lze účinnost kurare zařadit do tří kategorií. Když opice zasažena šípem skočí pouze z jednoho stromu na druhý, a na to padne mrtvá k zemi, je to kurare jednoho stromu, tedy prvotřídní. Kurare dvou stromů je méně vyhovující, a kurare tří stromů je považováno za tak slabé, že se jím loví zvířata, která chtějí Indiáni chovat v zajetí. [8]

Charakteristickou zbraní jihoamerických indiánů v povodí Amazonky je foukačka nazývaná servantana, s jejíž pomocí lze vyslat šíp silou dechu do vzdálenosti dvaceti až padesáti metrů. Konstrukčně se jedná o trubici z rovného

kmene mladé palmy, širokou pět centimetrů a dlouhou dva až tři metry. Sřelou představuje lehký, asi třetinu metru dlouhý šíp z řapíku listu různých palem, jehož hrot ostrý jako jehla je potřen jedem kurare. Na místě, kde jed končí, bývá zářez, aby se šíp po vniknutí do rány zlomil a hrot uvízl v ráně. Konec šípů je pak kvůli těsnosti v trubici obalen chumáčem rostlinných vláken. Šípky se ukládají ve zdobených toulcích, které se nosí zavěšené přes rameno. Některé kmene z horských oblastí západní Guayay nazývají zbraně tohoto typu, používané k lovu ptáků, čebotan. Jako šíp používají tyčku z tvrdého dřeva se špičkou namočenou do kurare. Kmen Samatarí, žijící v pralesích na pomezí Venezuely a Brazílie, používá k lovu palmové luky a šípky z rákosy, opatřené hrotem z opičí holenní kosti nebo z tvrdého bambusu. Šípky opatřené kovovými hroty namáčejí do rostlinného jedu a používají je k boji. Na válečných výpravách nesou zásobu otrávených šípů v toulci z bambusu, v němž mají uloženy i zásobní hroty. ^[8]

1.2.5. Žabí šípové jedy

Jako některé kmene amazonských indiánů objevily kurare, nejznámější z rostlinných šípových jedů, tak řada jiných kmenů Střední a Jižní Ameriky odhalila tajemství ještě daleko účinnějších receptur z kožního sekretu některých druhů žab. Způsob přípravy žabího jedu, nazývaného kokoi, jako jeden z prvních Evropanů popsal britský námořní důstojník Cochrane, který cestoval v letech 1823 - 1824 po kolumbijských oblastech Choco a Noama. Podle některých údajů domorodci nachytávají žáby a v dutém kmeni je vězní dokud nepotřebují jed. Potřebují-li ho, žábu vyjmou a její krk propíchnou dřevěným ostřím. Toto utrpení způsobí, že žába začne na zádech vylučovat sekret v podobě vrstvy bílé pěny. Tento sekret obsahuje velice účinný jed, v němž domorodci namáčejí hroty svých šípů, které si uchovávají svou smrtící sílu po celý rok. Podle jiných údajů domorodci žáby nabodnou na zahrocené větve a otáčejí jimi nad ohněm (případně zahřívají žáby uzavřené přímo v bambusové tyči), dokud se nezačne vylučovat sekret, který zachytávají do nastavených nádobek. Vyloučený sekret mísí s výtažkem amarylkovité rostliny *Buphane toxicaria*. Takto připravené šípové jedy mohou být

účinné i několik desítek let. Šípové žáby, z nichž byl pravděpodobně připravován i šípový jed kokoi, patří do rodů *Phyllobates* a *Dendrobates* z čeledi *Dendrobatidae* a poprvé je vědecky popsán v roce 1871 španělský lékař A. Posada Arango u indiánů v kolumbijských departmentech Choco a Antioquia. Například mezi nejznámější pestře zbarvené žáby rodu *Phyllobates* patří *Phyllobates terribilis*, *Phyllobates histrionicus*, *Phyllobates bicolor* a zatím nejlépe prozkoumané *Phyllobates aurotaenia*. Chemické a farmaceutické studie několika druhů stromových žab v šedesátých letech v americkém National Institute for Health vedly k objevu více než dvou set různých toxinů. Při studiu *Phyllobates* byly objeveny hlavní složky šípového jedu: steroidní alkaloidy homobatrachotoxin, batrachotoxinin A, pseudobatrachotoxin a především batrachotoxin, jenž patří mezi nejprudší jedy vůbec. Způsobuje paralýzu nervových center tím, že silně zvyšuje propustnost membrány neuronu pro transport sodíkových iontů, navíc je extrémě aktivním kardiotoxinem. Kromě batrachotoxinů obsahují kožní sekrety šípových žab *Dendrobatidae* i další skupiny toxinů, které mohou mít i zcela jiný mechanismus účinku. Například histrionikotoxin, obsažený v kožním sekretu žáby *Dendrobates histrionicus*, působí podobně jako kurare na acetylcholinový receptor. Významné jsou zejména pumiliotoxiny, hlavní složka sekretu malých panamských žab *Dendrobates pumilio* nebo *Dendrobates auratus*, jejichž toxicita je sice 100 až 1 000 nižší než u batrachotoxinu, ale jsou chemicky jednodušší a tím daleko příhodnější pro případnou laboratorní syntézu. ^[8]

Některé jihoamerické a středoamerické indiánské kmeny používaly pro přípravu šípových jedů i žáby čeledi *Leptodactylinae*, které vylučují značné množství derivátů serotoninu, ale také histamin, leptodactlin, candicin a spinaceamin. Indiáni z pralesů Kolumbie, Panamy a Kostariky používali k přípravě jedů kožní sekret malých a pestře zbarvených nosatek, hlavně tzv. zlatých šípových žab *Atelopus zeteki*, který obsahuje křečové a kardiotoxické zetekitoxiny, jež se svou toxicitou dokonce blíží batrachotoxinům. Někteří amazonští indiáni připravovali šípový jed ze sekretu listovnice *Phyllomedusa*

bicolor z čeledi Hylidae s obsahem vysoce aktivních peptidů. Celá řada jihoamerických šípových jedů je založena na kožním sekretu některých ropuch, jejichž výzkum začal už na konci 19. století. Byly prostudovány zejména dnes už poměrně vzácná ropucha obrovská (*Bufo marinus*), velká kolumbijská ropucha *Bufo blombergi* a jiné druhy. Podle různých pozorování stačí tyto obojživelníky jenom trochu podráždit, aby ze svých žláz vypustily jedy s obsahem farmakologicky velmi účinných látek odvozených od fenylethylaminu a tryptaminu. Mezi deriváty fenylethylaminu patří biogenní aminy, adrenalin, noradrenalin, dopamin a epinin. K derivátům tryptaminu řadíme serotonin, bufotenin a jeden z nejúčinnějších halucinogenů O- methylbufotenin.^[8] Některé údaje o toxicitě žabích jedů obsahuje tabulka 3.

Toxin	Žába	Účinek	LD ₅₀ s.c. mg/ kg, myš
Batrachotoxin	<i>Phyllobates aurotaenia</i>	A, B	0,003
Zetekitoxin AB	<i>Atelopus zeteki</i>	A, C	0,01
Serotonin	<i>Dendrobates auratus</i>	D	0,3
Bufotoxin	<i>Bufo vulgaris</i>	A	0,4
Pumiliotoxin	<i>Dendrobates pumilio</i>	E	1,5
Pumiliotoxin A	<i>Dendrobates pumilio</i>	E	2,5
Norepinephrin	<i>Bufo</i> spp.	F	5,0
Dehydrofubotenin	<i>Leptodactylus</i> spp.	C	6,0
Candicin	<i>Bufo</i> spp.	G	10,0
O - metylbufotenin	<i>Bufo</i> spp.	H	75,0

Tab.3. Toxicita některých žabích jedů (A – kardiotoxin, B- neurotoxin, C- křečový jed, D- vasokonstriktor, E- nervosvalová aktivita, F- vliv na krevní tlak, G- cholinomimetikum, H- halucinogen).^[8]

1.2.6. Severoamerické šípové jedy

Stopy u užívání šípových jedů lze nalézt i v severnějších oblastech Nového světa počínaje Mexikem. Například autor latinsky psané kroniky *Historia seditionum quas adversus Societatis Jesu missionarios* (Praha, 1732), pražský jezuitský misionář Josef Neumann, který žil mezi Tarahumary v severní části mexického pohoří Sierra Madre Occidental, v jednom dopise z ledna 1681 o tarahumatských indiánech napsal, že jejich jedinými zbraněmi jsou luky a otrávené šípy.^[8]

Šípy severoamerických indiánů, opatřené hroty z kamene nebo z obsidiánu, dnes patří mezi nejlépe prostudované paleolitické a archaické zbraně vůbec. Při vysoké úrovni znalosti léčivých rostlin severoamerických domorodých kmenů je pochopitelné, že otrávené šípy patřily do jejich lovecké a válečnické výbavy. Lze se domnívat, že celou řadu poznatků si indiáni přivezli ve svém velkém stěhování z Asie. Pokud v nových lovištích našli důvěrně známý rostlinný nebo živočišný materiál, jejich šípové jedy se zřejmě příliš nelišily od těch asijských. Nicméně na rozdíl od asijských kmenů se indiáni specializovali na šípové jedy připravené z hadů, zejména z chřestýšů (*Crotalus adamanteus*, *Crotalus atrox*). Jedy těchto druhů chřestýšů rozrušují stěny cév a vyvolají krvácení, způsobují rozsáhlé nekrózy a ovlivňují krevní srážlivost.^[8]

Některé kmeny Severní Ameriky, podobně jako v jiných částech světa, napouštěly své šípy extraktem z tabáku (*Nicotiana rustica*), prastaré kultovní rostliny, která se používala i při obřadech, při nichž se rozhodovalo o stěžejních otázkách války a míru. První kontakt s tabákem se odehrál 1492 na Kubě při vylovení námořníků výpravy španělských vládců Ferdinanda a Isabely, které velel Kryštof Kolumbus. Tabák obsahuje vysoce toxický alkaloid nikotin, který již při dávce 40 – 60 miligramů způsobuje smrt dospělého člověka zástavou dechu. Poprvé nikotin v surovém stavu izoloval v roce 1809 Louis Vauquelin a v roce 1843 jeho chemickou strukturu určil Louis Melsens.^[8]

1.3. Historie lékařského používání šípového jedu kurare

V první řadě je třeba vyvrátit všeobecně rozšířený omyl, že kurare je název pro jed, pocházející z určité rostliny. Kurare jako šípový jed může obsahovat až 30 různých látek způsobujících ochrnutí a k jeho výrobě je třeba poměrně složitých postupů. Jeho výroba je známa u celé řady kmenů domorodých indiánů v Jižní Americe a každý z nich má své vlastní postupy při výrobě kurare, používány jsou i různé látky.

O tom, že kurare je mezi indiány nesmírně ceněno, hovoří i ta skutečnost, že je často používáno ke směně za zboží, či jako platidlo. Přitom se jeho cena liší podle účinků jedovaté látky. Existují například svědectví o hodnocení kurare podle toho, jak účinkuje na opice. Ubohá zvířata se stávají pokusnými testovacími objekty.^[2]

Kurare můžeme dělit do dvou skupin a to jak z hlediska přípravy a uchování, tak podle toho jakou hlavní účinnou látku obsahuje, jak je uvedeno v tab. 4.

Zdroj	Druhy kurare	Hlavní účinná látka	Indikace	Kontraindikace
Chondrodendron tomentosum (Chondrodendron plstnatý), Menispermaceae (chebulovité)	Bambusové kurare	Tubokurarin	Svalové relaxans v břišní a hrudní chirurgii, k diagnostice myasthenia gravis, v psychiatrii k prevenci křečí při šokové terapii, k léčbě tetanu	Myasthenia gravis
Kulčiba (Strychnos spp.).	Tykvové kurare	Toxiferin	Indikace jsou stejné jako u předchozí látky	Myasthenia gravis

Tab. 4. Rozdělení kurare podle hlavních rostlinných zdrojů

Při proniknutí kurare do krevního oběhu se rychle dostanou účinné látky do míst, zvaných neuromuskulární spojení, a způsobí blokování přenosu podnětů z nervů na svaly. Ochrnutí přejde velmi rychle z končetin do hrudi a protože příslušné svaly přestanou pracovat, zastaví se dýchání a tím i přísun kyslíku do mozku. Oběť pak velmi rychle ztratí vědomí a umírá. Je zajímavé, že při požití ústy je kurare naprosto neškodné, mnohdy je v malých dávkách indiáni užívají

jako léku. V ústech nebo v zažívacím traktu však nesmí být sebemenší ranka, jinak hrozí rychlá otrava. Další zajímavou vlastností kurare je to, že neztrácí svoji účinnost ani po desítkách let. Jsou známy i případy, kdy došlo k poranění šípem, jehož hrot byl otráven kurare, po více než třiceti letech a účinky byly stejné, jako u čerstvého jedu.

Základem pro výrobu klasického kurare je extrakt z liány *Chondodendron tomentosum*. Liana je rozeznatelná podle svého plochého tvaru, srdčitých listů a hroznů protáhlých fialových plodů. Liána se většinou rozseká na asi 30 centimetrů dlouhé kusy, které se pak používají k extrakci.

Od zavedení kurare do klinické praxe je svalová relaxace spolu s vyřazeným vědomím a analgézií jednou ze tří základních komponent „balancované“ anestezie. Cesta šípového jedu z jihoamerických lián *Chondodendron tomentosum* a *Strychnos toxifera* používaného domorodými Indiány v britské Quayaně, Peru, Ekvádoru a Venezuele do medicíny a anesteziologie byla ale velmi spletitá.“^[6]

1.3.1. První zmínky o šípovém jedu

O šípovém jedu a jeho překvapivých paralyzujících účincích můžeme najít první nepřímé zmínky ve španělském cestopise z roku 1516 *De Rebus Oceanicis et Novo Orbe* italského rodáka Pietra Martire d'Angiera, který se zúčastnil jedné z prvních Kolumbových misí do jižní Ameriky.^[2, 24] V knize d' Angiera zachycuje, jak bylo třicet námořníků během pronikání na člunech do vnitrozemí v roce 1493 náhle obklopeno domorodci na kanoích, kteří je zasypali šípy. Dále zde D'Angiera popisuje situaci po zasažení šípem. Další část knihy je věnována popisu přípravy jedu, která byla svěřena pouze starým ženám. Celý den byly zavřené v chýši, kde připravovaly vývar z bylin, než jed zhoustnul, aby ním mohly natřít hroty šípů. Až poté byly dveře chýše otevřeny. Jed byl považován za účinný pouze tehdy, když ženy ležely polomrtvé na zemi, v opačném případě byly přísně potrestány a jed vyhozen. Jiný cestopis, vydaný v roce 1553 v Londýně jedním německým mnichem, u popisu bitvy o karibské ostrovy zmiňuje jednoho vojáka Kolumbovy mise, jenž padl po zasažení otráveným šípem. V roce

1535 Gonzalo Fernández Oviedo y Valdés jako první uvádí, že zdrojem jedu jsou velké plody lián, připomínající sicilské muškáty. Na konci 17. století se o existenci jedu zmiňují i další misionáři, kteří navštívili povodí Amazonky. S postupem času přibývalo cestovatelů a dobrodruhů, kteří po původu kurare začali cíleně v jihoamerických deštných pralesech pátrat. Mezi nimi i Charles Marie de la Condamine, který se vydal na čtyřměsíční cestu povodím Amazonky, aby ho vědecky zmapoval. Kromě celé řady botanických objevů popsal, jak indiáni amazonského kmene Yameos namáčeli hroty šipek i šípů do jedu, jenž byl tak silný, že jakékoliv zasažené zvíře i člověka během minuty usmrtil. La Condamine popsal vlastní experiment, který provedl před zraky brazilského guvernéra. Při tomto experimentu zasáhl starým otráveným šípem kuře, které do deseti minut zemřelo. Použití mnohých antidot, včetně cukru, se ukázalo neúčinné. V roce 1745 La Condamine dovezl jed ze *Strychnos toxifera* do Evropy, kde s ním provedl zajímavé experimenty. Tyto experimenty prováděl na slepicích na univerzitě v Holandském Leidnu společně s vídeňským lékařem van Swietenem s cílem nalézt účinná protijed.^[6]

1.3.1.1. Objev mechanismu účinku kurare a jeho první klinická použití

Už v období let 1813-1878 objasnil Claude Bernard v Paříži podstatu nervosvalového vzruchu, když využíval účinků kurare k imobilizaci žab, jenž mu jinak během experimentu odskakovaly. Společně pak s Pelouzem vyvolal na nervosvalovém preparátu žáby aplikací kurare do lymfatického vaku svalovou paralýzu při zachovaném nervosvalovém vedení i svalové dráždivosti. V roce 1850 výsledky pozorování publikovali pod názvem *Recherches sur le curare*.^[6]

V následujících osmdesáti letech pak probíhaly první pokusy s klinickou aplikací kurare. Pokusy byly uskutečňovány především v Anglii, USA a Německu. Léčba tetanu byla jedna z prvních indikací, kterou v New Yorku použil v roce 1858 Lewis Albert Sayer. Kurare k těmto účelům použil G. Chisholm v roce 1862 během občanské války a po dalších deseti letech i Hermann Askan Demme.^[6]

Už v roce 1943 se podařilo anglickým chemikům izolovat z kurare účinný alkaloid d-tubokurarin, který je dodnes základem většiny přípravků z kurare, používaných v moderní medicíně. ^[3]

Od čtyřicátých let bylo připraveno mnoho léčiv. Nové léky jako je gallamin, pancuronium, vecuronium a atracurium mají minimum vedlejších účinků a používají se téměř všeobecně místo tubokurarinu. ^[7]

Účinků kurare, vyznačujících se ochabnutím svalstva, se dnes užívá při léčbě celé řady onemocnění, zejména u pacientů trpících spastickou paralýzou, při různých typech ochrnutí, při roztroušené skleróze, či Parkinsonově nemoci. Samotné kurare není za lék považováno, ale bývá součástí celé řady preparátů. Používá se i při operacích dutiny břišní, kdy uvolňuje svaly a lze nasadit nižší dávky anestetik, při těžkých porodech, operacích očí, nebo při prostém vyoperování mandlí. ^[3]

1.3.2. Látky odvozené od šípového jedu kurare

1.3.2.1. d-Tubokurarin

Alkaloid d-tubokurarin je mikrokrytalický bílý prášek bez zápachu. Rozpuští se ve vodě nebo v líhu, prakticky se nerozpouští v chloroformu a éteru. Je opticky aktivní, pravotočivý. Terapeutická dávka jednotlivá intravenosně činí 0,005-0,020 g.

Mezi domácí přípravky patří Tubokurarin Spofa, který obsahuje v 1 ampulce 10 mg tubokurarinum chloratum v 1 ml vodného roztoku. Nesmí se mísit s nitrožilními barbiturany v injekční stříkačce. K zahraničním přípravkům můžeme zařadit Curarin a Intocostrin. Přípravky s obsahem tubokurarinu se používají u tetanu, u spastických stavů, hlavně k zabránění křečí u elektrošoků. ^[1] V anesteziologii bývají kombinovány s cyklopropanem, rajským plynem, éterem a Thiopentalem, jejichž potřebu snižují (mají synergický efekt). V traumatologii se používají při úpravě těžkých zlomenin a vymknutí nebo při šití šlach velkých svalů.

a) Toxický účinek

Kurare ochrnuje zakončení motorických nervů, takže smrt' nastane zadušením. Kurare je vlastně jedem krečovým, ale ochrnutím periferních zakončení motorických nervů zabraňuje vypuknutí krečí. Brání acetylcholinu v jeho depolarizačním účinku na nervově svalovou ploténku. Dále blokuje synaptickou transmissi mezi pregangliovými a postgangliovými vlákny sympatiku. Tím snižuje střevní napětí a peristaltiku. Z kosterního svalstva uvolňuje histamin. Kumuluje se s některými anestetiky, např. s éterem. Je zajímavé, že nemocní po podání kurare nejsou vždy úzkostní, jak by se dalo čekat, ale někdy dokonce spíše euforičtí.^[1]

b) Příznaky otravy

Nejprve nastává obrna svalů očních víček, takže postižený neudrží oči otevřeny. Pak vážne výslovnost některých slov a je ztíženo polykání. Na to ochrnují různé příčně pruhované svaly, naposled mezižeberní a bránice. Někdy vyvolávají zástavu dechu i menší dávky, a to bronchospasmem a současnou hypersekrecí v horních dýchacích cestách. Při úmyslném zastavení bránice při operaci nutno udržovat řízení dýchání. Žvýkáci svaly neochrnují úplně, proto při aplikaci elektrošoků nutno chránit zuby a jazyk roubíkem stejně jako bez kurare.^[1,7]

c) Hospodaření s jedem v organismu

Po nitrožilní injekci účinné dávky (0,2 mg na kg) stoupne ihned hladina kurare v krvi 0,4 mg %. Avšak za 15 minut dosahuje již jen poloviny, za půl hodiny už jen 0,1 mg %. Při perorálním podání se vstřebává kurare až ve dvanáctníku a to desetkrát méně než po nitrosvalové injekci. Z těla se kurare vylučuje močí (20 %), žaludeční šťávou (15 %) a zbytek je odbourán zatím nejasným způsobem ve svalech. Přívodem tekutin lze vylučování ledvinami zvýšit. Vylučování vždy končí do čtyř hodin.^[1,7]

d) Léčení otravy

Antidotem při předávkování a ochrnutí dýchacího svalstva je neostigmin, fysostigmin a analeptika. Analeptika příznivě stimulují životní funkce a podporují především činnost mozku.^[1,7]

Každý nemocný po aplikaci kurare musí být několik hodin pod neustálým dozorem. Kurare se smí znovu podávat nejdříve za 24 hodin.^[1,7]

e) Kontraindikace podání kurare

Myasthenia gravis a nemožnost řízeného dýchání.^[7]

1.3.2.2. Toxiferin (Alkuroniumchlorid)

Toxiferin, chemicky diallyl-bis-nor-toxiferindichlorid, je obsažen v kulčibě (Strychnos spp.). Připravuje se polosynteticky ze strychninu. Používá se stejně jako d-tubokurarin.^[1]

1.4. Fyziologie nervosvalového přenosu

Nervosvalový systém, tedy centrální a periferní nervový systém a svalový systém, tvoří do značné míry na sobě závislý funkční celek.^[13]

Základní stavební jednotky nervosvalového systému jsou neuron a svalové vlákno a hlavním dějem, společným pro obě struktury, je vzruch.^[13]

Centrální nervový systém je těsně spojen jednak s receptory (smyslovými orgány), jednak se soustavou hybnou (svaly). Specifickým projevem funkce těchto soustav je tvorba vzruchu. Nervový systém přijímá zprávy ze zevního prostředí pomocí receptorů (čidel), analyzuje je a po zpracování získaných informací upravuje svůj vztah k zevnímu prostředí prostřednictvím hybné soustavy (svalů).^[13]

Činnost vzrušivých soustav je projevem dráždivosti, základní schopnosti živé hmoty reagovat na změnu prostředí změnou úrovně metabolismu. Funkčním projevem činnosti obou vzrušivých soustav je vzruch. Vzruch lze vybatvit podnětem (stimulus), tj. zevní energií, která je schopna vzruch vyvolat. Působení podnětu nazýváme dráždění (stimulace).^[13]

Vzruch je fyziologický děj, při kterém dochází k metabolické změně fyzikálněchemické povahy, která se šíří po nervovém nebo svalovém vláknu.^[13] Má-li být dráždění účinné, musí podnět působit určitou dobu a síla podnětu musí mít určitou intenzitu. Takové podněty, které pro malou intenzitu vzruch nevybaví, nazýváme podněty podprahové. Taková intenzita, která právě stačí k vybavení vzruchu, je prahová intenzita podnětu. Každá vyšší pak je nadprahová.^[13]

Mezi fyziologické vlastnosti svalu patří dráždivost, vodivost a stažlivost. Sval můžeme dráždit přímo tak, že dráždíme přímo svalová vlákna nebo sval, nebo nepřímo přes nervové vlákno. Tím vzniká svalový vzruch, který se projeví nejdříve jako akční potenciál předcházející vlastní stah. Přirozený svalový vzruch, a tím i přirozený svalový stah, vzniká v organismu výhradně drážděním nepřímým. Znamená to, že vzruch je přiváděn do svalu nervovým vláknem přes motorickou ploténku. Svalový vzruch vzniká ve svalovém vláknu působením mediátorů, vylučovaných na motorické ploténce. Protože ploténky jsou umístěny zhruba uprostřed svalového vlákna, je vzruch veden ve svalovém vláknu oběma směry. Se svalovým vzruchem probíhá i kontrakční vlna. Kontrakce svalu je mechanická odpověď, která nastává v průběhu svalového vzruchu a je provázána souborem změn chemických a četnými jevy fyzikálními i fyzikálně-chemickými.^[13]

Somatický nervový systém se skládá ze všech neuronů, které vedou podráždění z CNS k příčně pruhovaným svalům a z receptorů k CNS.^[13]

a) Motorická jednotka

Motorický neuron (motoneuron) a všechna jím inervovaná svalová vlákna tvoří tzv. motorickou (hybnou) jednotku.^[13]

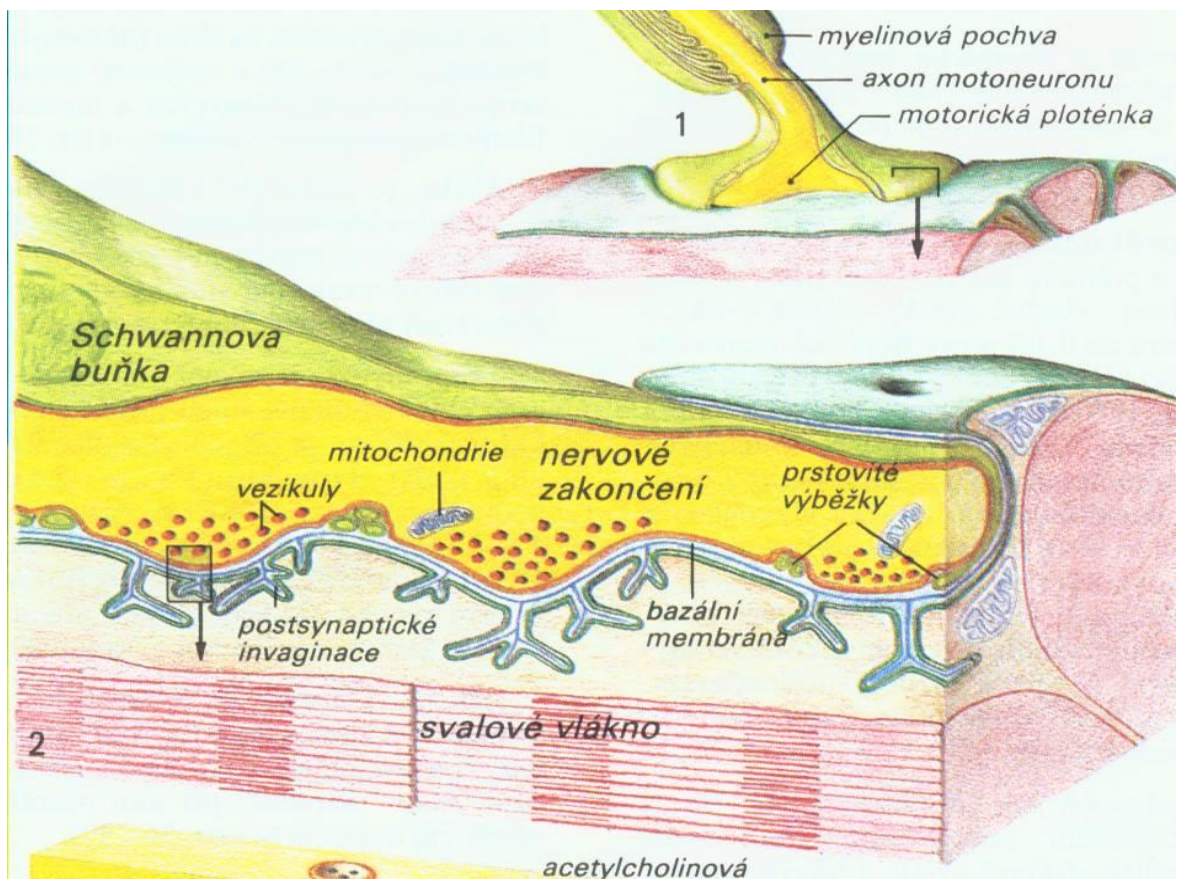
b) Motorická ploténka

Přenos vzruchu z motoneuronu na svalové vlákno je uskutečňován na synapsi, která se nazývá motorická ploténka. Transmitterem je acetylcholin, který je skladován ve vezikulách v nervových zakončeních. V oblasti presynaptických aktivních zón se mohou vezikuly acetylcholinu vyprazdňovat exocytózou do subsynaptické štěrbině. Každá vezikula obsahuje určité kvantum acetylcholinu.

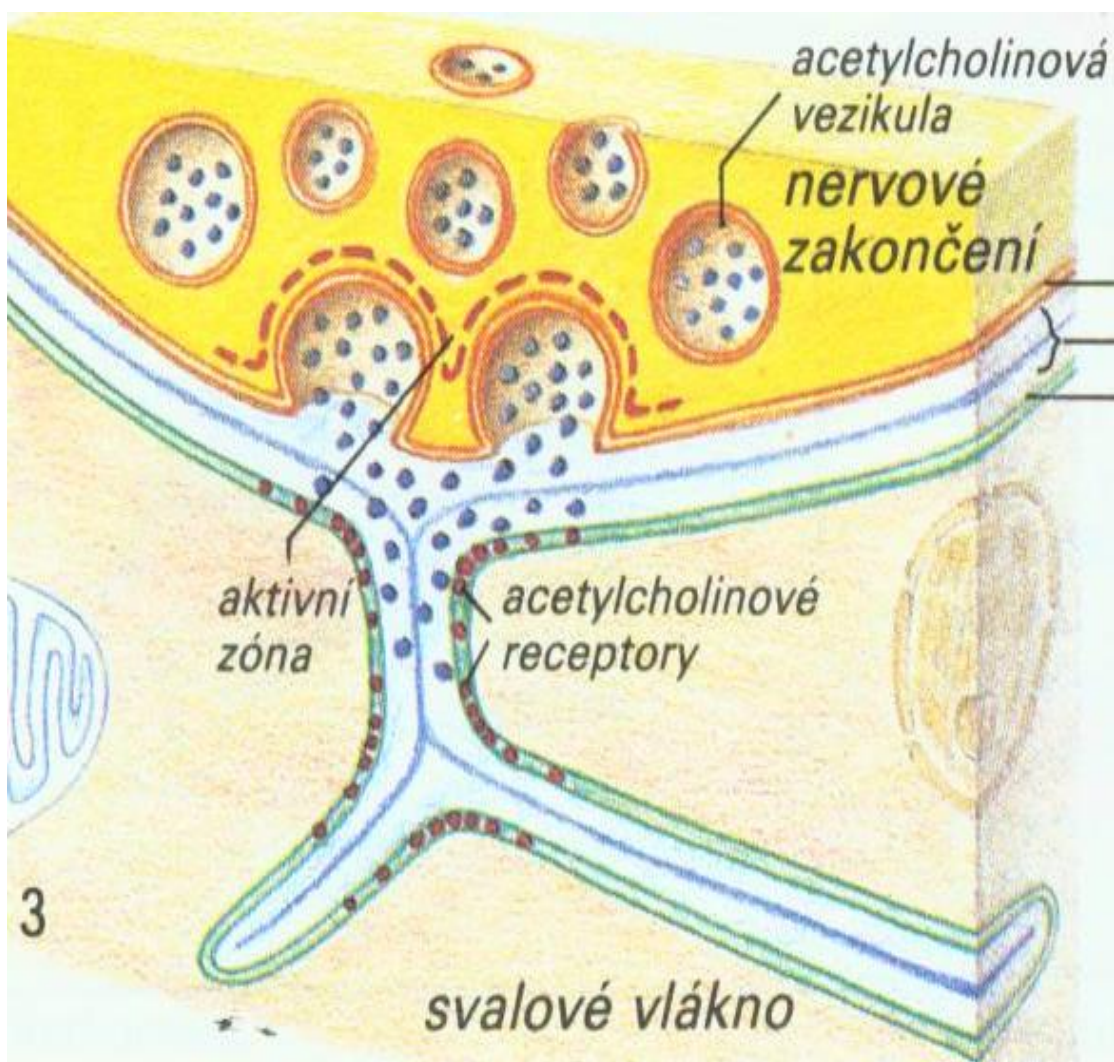
Naproti aktivním zónám leží postsynaptické invaginace membrány svalového vlákna. V místech záhybů jsou uloženy receptory pro acetylcholin. Reaguje-li molekula acetylcholinu s některým receptorem, otevře se k němu příslušející membránový kanál pro Na^+ a K^+ , čehož důsledkem je influx Na^+ . Jednotlivá kvanta acetylcholinu se uvolňují spontánně, což ovšem nepostačuje k podráždění svalu. Teprve když po motoneuronu přijdou akční potenciály a vyvolají vstup Ca^{2+} do zakončení nervového vlákna, vyprázdní se synchronně několik set kvant acetylcholinu. Takto nervovou cestou indukovaný ploténkový proud vybaví akční potenciál svalu a tím i svalové trnutí. Acetylcholin je v synaptické štěrbině velmi rychle štěpen cholinesterázou, což umožňuje rychlou repolarizaci.^[13]

Nervosvalový přenos může být blokován toxickými látkami nebo farmaky, což má za následek svalovou slabost a v extrémním případě obrnu. Mezi tyto látky patří např. botulotoxin nebo kurare. Inhibice těchto látek může být zrušena podáním inhibitorů cholinesterázy. Tím se zvýší místní koncentrace acetylcholinu, který opět tuto látku vytěsňuje. Dostane-li se však inhibitor cholinesterázy na intaktní synapsi, způsobí takto vyvolaná zvýšená koncentrace acetylcholinu přetrvávající depolarizaci. Následkem je inaktivace kanálů Na^+ a svalová obrna.^[13]

Motorická jednotka, motorická ploténka a stimulace svalu jsou znázorněny na obr. 1, 2, 3.



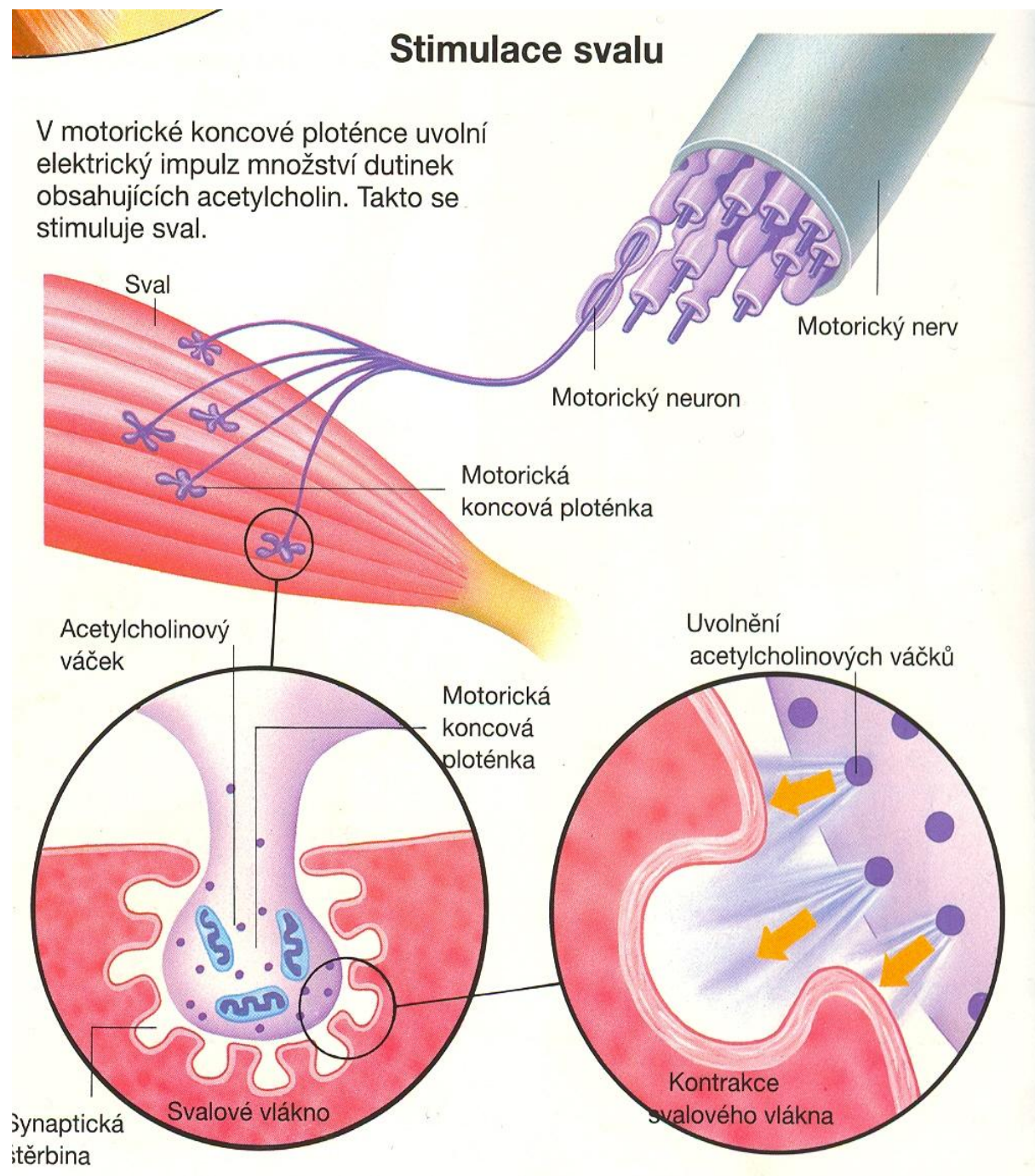
Obr. 1. Motorická jednotka – počet vláken inervovaných jedním motoneuronem ^[33]



Obr. 2. Motorická ploténka (synapse) - přenos vzruchu motoneuronu na svalové vlákno ^[33]

Stimulace svalu

V motorické koncové ploténce uvolní elektrický impulz množství dutinek obsahujících acetylcholin. Takto se stimuluje sval.



Obr. 3. Stimulace svalu ^[33]

2. Cíle práce a hypotézy

2.1. Cíle práce

Jako cíl magisterské práce na téma Šípové jedy, jejich využití v toxikologii a medicíně jsem si stanovila popsat zejména využívání účinných látek odvozených od šípového jedu kurare v medicíně, popsat mechanismus působení těchto látek na živý organismus, popsat využití těchto látek z hlediska anesteziologie a urgentní medicíny a prokázat, že šípové jedy jsou dodnes inspirující pro moderní toxikologii, medicínu a farmacii.

2.2. Hypotéza

Výzkum šípových jedů kurare i dnes přináší objevy nových fyziologicky a terapeuticky účinných preparátů.

3. Popis metodiky

Pro získání potřebných údajů k dosažení cílů a zodpovězení hypotéz jsem použila metodu, která spočívala ve shromažďování teoretických informací z odborné literatury, internetových stránek a odborných časopisů. Na základě těchto informací jsem provedla ucelený přehled používání šípových jedů, jejich využití v praxi a jejich přínos v klinické medicíně. Dále jsem provedla literární průzkum a kriticky zhodnotila získané informace a údaje. V další části mé práce jsem provedla průzkum a používání konkrétních preparátů odvozených od kurare v českých zdravotnických ústavech. V závěru práce jsem zhodnotila získané informace a dosažené výsledky s ohledem na perspektivy problematiky.

4. Výsledky

4.1. Literární průzkum

1. Ve studii *Lék a jeho vývoj v dějinách* pojednávají autoři o historickém vývoji léku, jeho obecných zákonitostech a s tím i souvisejících konsekvencích vývoje farmacie. Objasňují zde pojmy homeopatie a alopatie. Celý další výklad věnují alopatickému principu medikamentózní terapie. Přes základní rysy jednotlivých etap vývoje léku ukazují současné metody vyhledávání nových léčiv, systém jejich zkoušení, rozebírají faktory, které se týkají účinků léčivých přípravků a zákonné předpisy v České republice, které se týkají manipulace s nimi. Velkou pozornost věnují pojům v této oblasti, ceně léčivých přípravků a léku jako společenskému fenoménu současnosti. V závěru této studie autoři zmiňují také léčiva pro nehumánní oblasti a to veterinární farmacii a fytofarmacii. [OPLETAL, L., OPLETALOVÁ, V. *Lék a jeho vývoj v dějinách*. Praha: Karolinum, 1999. ISBN 80-7184-772-0].

2. Publikace *Základy dětské anesteziologie* je zaměřena na problematiku dětské anesteziologie, především mladších věkových skupin. Autoři zde seznamují čtenáře se základním přehledem o operativě v dětském věku a užívaných anesteziologických postupech. V této publikaci se autoři rovněž dotýkají problematiky týkající se anesteziologie v porodnictví se zaměřením na šetrný přístup k plodu. V úplném závěru publikace autoři shrnují základní organizačními postupy při zvládnutí hromadných neštěstí. [RYŠAVÁ, M., BYSTRICKÝ, Z. *Základy dětské anesteziologie*. Brno: Institut pro další vzdělávání pracovníků ve zdravotnictví, 2000. ISBN 80-7013-309-0].

3. Cílem knihy *Léky, drogy, jedy* je poskytnout základní informace o lécích a o tom, jak léky působí na živý organismus. Jednotlivé kapitoly jsou věnovány léčbě vysokého krevního tlaku, srdečních onemocnění, diabetu, žaludečních a střevních

problémů, poruch krvetvorby a srážlivosti krve, onemocnění ledvin, dýchacích potíží a alergií, revmatických onemocnění, artritidy a osteoporózy a nádorů. V této knize je zvláštní pozornost věnovaná především léčbě duševních chorob, depresí, poruch spánku, bolestí, Parkinsonovy a Alzheimerovy nemoci. Samostatnou kapitolu tvoří léčba infekčních a parazitárních onemocnění, úloha steroidů a vitamínů pro zdravý vývoj lidského těla. V závěru knihy autoři uvádějí informace o nejvíce zneužívaných drogách a drogové závislosti jako takové, o afrodiziakálních a jedovatých látkách, s nimiž je možno se v přírodě setkat. [STONE, T., DARLINGTONOVÁ, G. Léky, drogy, jedy. Praha: Academia, 2000. ISBN 80-200-1065-3].

4. Klinická toxikologie je celá věnována přehledu otrav způsobenými vybranými skupinami léků, jedovatými živočichy či rostlinnými jedy. V úvodu této knihy autoři podávají stručný přehled ze všeobecné toxikologie, dále zde podrobněji rozebírají problematiku otrav, včetně definice jedu, rychlost jeho působení a jeho osud v organismu atd. Jednotlivé kapitoly jsou pak věnovány rostlinným jedům, vybraným skupinám léků a jejich otravám, všeobecně otravným látkám, kancerogenním látkám, jedovatým houbám a živočichům. Samostatná kapitola v této knize je pak věnována vitamínům a hormonům. V samotném závěru knihy autoři shrnují působení jedu na jednotlivé tělesné systémy, první pomoc a antidotní terapii. [RIEDL, O., VONDRÁČEK, V. (Eds.). Klinická toxikologie. Praha: Avicenum, 1980].

5. Cílem knihy Speciální farmakologie je čtenáře seznámit se základními informacemi o látkách ovlivňujících vegetativní nervový systém a myorelaxanciích. V úvodu této publikace autor seznamuje čtenáře s anatomíí a funkcí neuronu, jakožto základní komunikační jednotkou nervového systému. Dále pak seznamuje čtenáře se základními principy neurotransmise a s anatomíí a funkcí vegetativního a somatického nervového systému. Jednotlivé kapitoly jsou pak přehledem vybraných skupin léků, kde jsou podrobně popsány základní

vlastnosti, farmakokinetika, farmakodynamika, indikace a nežádoucí účinky. [HYNIE, S. Speciální farmakologie. Praha:Karolinum, 1997. ISBN 80-7184-22-5].

6. Publikace Farmakologie pro farmaceuty (II) přehledně shrnuje poznatky o vegetativním nervovém systému jako celku. V úvodu této knihy se autoři věnují základním anatomickým a fyziologickým poznámkám vegetativního nervového systému. Hlavním smyslem této knihy je seznámit čtenáře se skupinami léků, které snižují nebo zvyšují cholinergní nebo adrenergní neurotransmisi. V závěru knihy je kapitola zaměřena na látky, které ovlivňují neurotransmisi ve vegetativních gangliích. [GERŠL, V., ŠTĚRBA, M. Farmakologie pro farmaceuty II. Praha: Karolinum, 2007. ISBN 978-80-246-1420-5].

7. V publikaci Farmakologie pro farmaceuty (III) autoři přehledně rozebírají jednotlivé lékové skupiny, jejich farmakokinetiku, farmakodynamiku, nežádoucí účinky a jejich vzájemné interakce. Úvodní kapitola této knihy je věnována myorelaxanciím. Další části knihy jsou věnovány např. lokálním anestetikům, antiepileptikům, antiparkinsonikům, opioidním anestetikům a antirevmatikům. V závěru knihy je kapitola věnovaná léčivům, které se používají u dny (arthritis uratica). [FENDRICH, Z., a kol. Farmakologie pro farmaceuty III. Prahy: Karolinum, 2007. ISBN 978-80-246-1419-9].

8. Kniha Svalová relaxancia v anesteziologii a intenzivní péči obsahuje širokou škálu poznatků o šípovém jedu kurare, fyziologii nervosvalového přenosu, kurareformních látkách a antagonizaci nervosvalové blokády. Úvod knihy je věnován historii šípového jedu, objevu mechanismu a první provedené klinické studii šípového jedu a použití kurare při anestezii. V další kapitole knihy je pak podrobně popsán mechanismus nervosvalového přenosu. Hlavní část knihy se pak věnuje hlavně kurareformním látkám, jejich dělení, terapeutickému využití a nežádoucím účinkům. V knize jsou i vybrané kapitoly zaměřené hlavně na použití

periferních myorelaxancií ve vybraných klinických situacích a v anesteziologii. Závěr knihy autor věnuje kapitole, kde shrnuje poznatky o antagonizaci nervosvalové blokády. V úplném závěru knihy autor pojednává o moderních myorelaxanciích a farmakoeconomice. [HEROLD, I. Svalová relaxancia v anesteziologii a intenzivní péči. Maxdorf, 2004. ISBN 80-7345-025-9].

9. Kniha Výzkum a vývoj léčiva klade především důraz na popis osudu léčiva v organismu, tedy na jeho farmakokinetiku. Velká část knihy je věnována oblasti hodnocení léčiv, kde jsou popsány dílčí děje při transportu léčiva z místa aplikace na místo účinku. Jedna z kapitol shrnuje poznatky o opticky aktivních léčivech a zohledňuje zde i vliv optické otáčivosti na jejich chování v biologickém systému. Poslední kapitoly této knihy autor věnuje moderním metodám řízení výzkumu léčiv, strategii výzkumu originálních i generických léčiv. V závěru knihy jsou zmíněna biotechnologická léčiva a rozebrány jednotlivé etapy vývoje originálních i generických léčiv. [KUCHAŘ, M. Výzkum a vývoj léčiv. Praha: Vydavatelství VŠCHT , 2008. ISBN 978-80-7080-677-7].

10. Autoři knihy Biologický, chemický a jaderný terorismus se zabývají různými aspekty tohoto ultraterorismu. V úvodu knihy je stručně pojednáno o zbraních hromadného ničení. První část knihy se zabývá klinickými formami antraxu a varioly, diferenciální diagnostikou a profylaxí. Obsahuje údaje o importovaných nálezích, dekontaminaci a dezinfekci při výskytu vysoce virulentních nálezích. Další část knihy shrnuje základní poznatky o nervově paralytických látkách, zpuchýřujících látkách, dusivých látkách, všeobecně jedovatých látkách, dráždivých látkách a psychicky zneschopňujících látkách. Mimo jiné jsou v knize přehledně uvedeny i toxiny rostlinného, mikrobiálního a živočišného původu. V závěru knihy jsou ještě vybrané kapitoly, týkající se radiačního útoku, špinavé bomby a jaderného terorismu. [FUSEK, J., a kol. Biologický, chemický a jaderný terorismus. Hradec Králové: Vojenská lékařská akademie Jana Evangelisty Purkyně , 2003. ISBN 80-85109-70-0.]

11. Článek Kriminální zneužití svalových relaxancií publikovaný v časopise Kriminální věda popisuje, jak se periferní myorelaxancia, kromě léčebného využití, dotýkají i oblasti kriminalistiky a policejní práce. Ke kriminálním účelům používali pachatelé dle průzkumu nejčastěji pankuronium (Pavulon), ale ojediněle jsou popisovány i vraždy podáním suxametonium. K vraždám s použitím pankuronium docházelo v roce 2001 v Polsku, kdy na tamější pohotovosti bylo podáváno pacientům záměrně pankuronium. K podobnému incidentu došlo i v Los Angeles v USA. Zmínky o suxametonium pocházejí z Japonska, USA, Německa a Anglie. [HESS, L., SVÍTEK, M., SCHREIBEROVÁ, K., ROGOZOV, V., MÁLEK, J. Myorelaxancia z pohledu kriminalistiky. Kriminální věda, č. 2 / 2007, 13, 14, 15].

12. Autor textů Historie používání chemických zbraní a jednání o jejich zákazů seznamuje čtenáře s historií chemických látek, používáním chemických zbraní v minulosti až po moderní chemické a biologické zbraně, včetně Úmluvy o jejich zákazu. Součástí textů je stručné dělení chemických zbraní. [BAJGAR, J. Historie a používání chemických zbraní a jednání o jejich zákazu. Hradec Králové: Vojenská lékařská akademie Jana Evangelisty Purkyně, 1996. ISBN 80-85109-40-9.]

13. Autoři publikace Boj ohněm, dýmem a jedy předkládají ucelený přehled od nejstarších kořenů chemického boje až po moderní chemickou válku. Jednotlivé kapitoly jsou například věnované objevu ohně, objevu šípkového jedy, objevu psychoaktivních látek, objevu chemického boje a moderní chemické válce. V závěru publikace je kapitola popisující důsledek chemického útoku Ypres a vůbec celý vývoj chemické války v rozmezí let 1915-1918. [PITSCHMANN, V., HALÁMEK, E., KOBLIHA, Z. Boj ohněm, dýmem a jedy. Kounice: MS Line, 2001. ISBN 80-902669-2-4].

14. Cílem publikace Tracheostomie v intenzivní péči je podat čtenáři ucelený přehled informací při zajišťování dýchacích cest, kde tracheotomie nadále zůstává účinným a nenahraditelným zákrokem. Jednotlivé kapitoly se věnují historii tracheostomie, alternativám tracheostomie, indikací tracheostomie, technice provedení tracheostomie a přehledu farmak užívaných při intubaci a tracheostomii. Součástí publikace jsou i poznámky k topografické anatomii přední strany krku. [JINDŘICH, L., a kol. Tracheostomie v intenzivní péči. Praha: Grada, 2005. ISBN 80-247-0673-3].

15. Neurologie pro sestry je učebním textem pro postgraduální vzdělávání středního zdravotnického personálu. Tento text je v podstatě přehledem středoškolské neurologie, doplněný o některé informace, které jsou ve středoškolských učebnicích uváděny jen okrajově. Jednotlivé kapitoly se zabývají vegetativním nervovým systémem, onemocněním extrapyramidového systému, degenerativním onemocněním centrálního nervového systému, onemocněním míchy, onemocněním svalu a nervosvalového přenosu. [TRLÍKOVÁ, I., a kol. Neurologie pro sestry. Brno: Národní centrum ošetrovatelství a nelékařských zdravotnických oborů, 2003. ISBN 80-7013-287-6].

16. V anglicky psané knize Poisons Arrows autor podává historii šípových jedů s důrazem na historii šípového jedu kurare, popisuje mechanismus nervosvalového vzruchu, klinické zkoušky kurare, jeho použití v anestezii a přínos kurare pro klinickou praxi. [FELDMAN, S. Poison Arrows: The amazing story of how Prozac and anaesthetics were developed from deadly jungle poison darts. London: Metro Publishing, 2005].

17. Skripta Toxikologie poskytují čtenáři v úvodní části základní přehled obecné toxikologie. Speciální část je pak věnována složitým organickým sloučeninám, jejich toxickým účinkům a smrtelným dávkám. [VOREL, F. Toxikologie. České Budějovice: JU Zemědělská fakulta, 1996, ISBN 80-7040-172-9].

18. Článek Jedy divokých národů shrnuje historii šípových jedů a jejich charakteristiku. Část článku je věnována šípovému jedu kurare, kde je shrnuta především historie, objev účinku, klinické použití a vliv kurare na živý organismus. [Jedy divokých národů. Vesmír č. 1, 14, 1871/2].

19. V další sérii článků Jedy divokých národů je popsán především mechanismus účinku šípového jedu kurare a jeho klinické zkoušení na živých organismech. V článku jsou popsány klinické zkoušky, které v minulosti byly prováděny na celém světě. Tyto zkoušky pak byly základem pro pochopení fyziologie nervosvalového přenosu. [Jedy divokých národů. Vesmír č. 1, 25, 1871/3].

20. Cena nepoznaných léků je článek, který shrnuje dosavadní poznatky 47 velice důležitých léků, které lidé získali z tropických rostlin. Tyto studie byly provedeny na Yalské univerzitě a Ústavu ekonomické botaniky Newyorské botanické zahrady. Tyto studie jen dokládají fakt, že dnešní medicínu si lze jen těžko bez některých léčiv představit. [Budil, I. Cena nepoznaných léků. Vesmír č. 74, 530, 1995/9].

21. Svět smrtících rostlin je článek zabývající se přehledem rostlinných jedů, které jsou obsaženy v různých rostlinách např. ve skočci obecném, oměji šalamounku, kulčibě obecné. Je zde popsána jejich charakteristika a mechanismus účinku. [Svět smrtících rostlin. 21. století, 2005/5].

22. Článek Svět vražedných rostlin se zabývá charakteristikou rostlinných i živočišných jedů. Mimo jejich charakteristiky se zde autor věnuje i bránám vstupu jedu do organismu a příznaky otrav. [KOUKAL, M. Svět vražedných rostlin. 21. století. 2004/2].

23. Kolem nás voní jedy je další z článků věnovaný rostlinným jedům. V článku jsou popsány toxiny, které jednotlivé rostliny obsahují. Přehledně jsou v článku shrnuty i příznaky otrav a první pomoc při otravě jimi. [KOUKAL, M. Kolem nás voní jedy. 21. století. 2006/7].

24. V letní přírodě číhají zabijáci je článek, který se rovněž zabývá rostlinnými jedy. Článek je věnován především jejich charakteristice a příznakům otrav. [KOUKAL, M. V letní přírodě číhají zabijáci. 21. Století. 2008/7].

25. Kurare Claude Bernarda je článkem vystihujícím mechanismus účinku kurare na živý organismus. [KOLESÁR, M. Kurare Claude Bernarda. www. realita. tv. 01/28/2008].

26. Jak dlouho je kurare jedovaté? Tento článek se zabývá mechanismem účinku šípového jedu kurare a fyziologií nervosvalového přenosu. Článek se věnuje také uchování kurare. Výstupem článku je závěr, že i několik desítek let skladované kurare vykazuje stejné účinky na živý organismus jako čerstvé kurare. [HESS, L. Jak dlouho je kurare jedovaté? Vesmír, č. 85, 330. 2006/6].

27. Spinal cord depressant drugs je článek zabývající se zavedením kurare do klinické praxe, především pak jeho použitím při operacích v chirurgii a dávkám, které jsou potřebné k neuromuskulárnímu bloku. [BERGER, F, M. Spinal cord depressant drugs. Pharmacological Reviews, č. 1, 243 – 278, 1949/8].

28. Článek Pharmacology of the neuromuscular junction popisuje podstatu nervosvalového vzruchu, kterou v Paříži objasnil Claude Bernard a začátky objevu mechanismu účinku kurare a jeho první klinické použití. [HUNT, C., C., KUFFLER, S., W. Pharmacology of the neuromuscular junction. Pharmacological Reviews, č. 2, 96 – 120, 1950/8].

29. The actions of substances introduced into the cerebrospinal fluid and the problem of intracranial chemoreceptors je článek zabývající se působením různých látek na CNS, např. atropinu, strychninu, kurare a morfia. [WINTERSTEIN, H. The actions of substances introduced into the cerebrospinal fluid and the problem of intracranial chemoreceptors. *Pharmacological Reviews*, č. 13, 71 – 107, 1961/3].

30. V článku *Dicholinesters of α,ω -dicarboxylic acids and related substances* autoři uvádějí snahu francouzských a anglických lékařů o syntézu nových kurareformních látek. Zmínka je zde hlavně o Danielu Bovetovi, který jako první syntetizoval nedepolarizující gallamin. [BRÜCKE, F. *Dicholinesters of α,ω -dicarboxylic acids and related substances*. *Pharmacological Reviews*, č. 8, 265 – 335, 1956/6].

31. Dalších 80 článků se také věnuje problematice kurare. V člancích je řešena vesměs historie kurare, experimenty s kurare, fyziologie nervosvalového přenosu, objev mechanismus účinku a jeho první klinické použití. Autoři článků se zde dále zabývají používáním kurareformních látek v klinické medicíně, jejich nežádoucími účinky a antidótní terapii. [<http://pharmrev.aspetjournals.org/search?submit=yes&y=9&fulltext=curare&x=16&FIRSTINDEX=50>].

32. 16 článků z karentovaného vědeckého časopisu *The Journal of Clinical Pharmacology* se rovněž zabývá problematikou kurare. Tyto články se ve většině případů věnují fyziologii nervosvalového přenosu, používání periferních myorelaxancií v pediatrii a používání depolarizujících a nedepolarizujících periferních myorelaxancií ve vybraných klinických situacích. [<http://jcp.sagepub.com/cgi/search?FIRSTINDEX=0&fulltext=curare&sortspec=relevance>].

33. 32 článků vědeckého časopisu *The Journal of Clinical Pharmacology* se zabývá používáním periferních myorelaxancií v klinické medicíně. Články především řeší používání depolarizujících a nedepolarizujících periferních myorelaxancií v anesteziologii, jejich výhody a nevýhody. Dále jsou zde zmíněny nežádoucí účinky a antidotní terapie. Jsou zde také články zabývající se používáním periferních myorelaxancií v konkrétních klinických situacích např. u *Myasthenia gravis* a jaterního onemocnění. [http://jcp.sagepub.com/cgi/search?sortspec=relevance&author1=&fulltext=peripheral+muscle+relaxants&pubdate_year=&volume=&firstpage=].

34. Historii šípových jedů, toxikologické analýze, zdrojům jedů, branám vstupu jedů do organismu a studiím chemických látek a toxinů je věnováno 111 článků vědeckého časopisu *The Journal of Clinical Pharmacology*. [http://jcp.sagepub.com/cgi/search?sortspec=relevance&author1=&fulltext=arrow+poisons&pubdate_year=&volume=&firstpage=].

35. 122 článků vědeckého časopisu *The Journal of Clinical Pharmacology* je věnováno šípovým jedům a jejich charakteristice. Většina článků se zabývá šípoými jedy kurare, tj. šípoými jedy jihoamerických indiánů. V dalších článcích je pojednáno o objevu mechanismu účinku a prvním použití kurare a je zde objasněn nervosvalový přenos. Jiné články se zabývají výzkumem rostlinných a živočišných jedů, studiem nových léků v lékařství a jejich nežádoucími účinky. [http://jcp.sagepub.com/cgi/search?sortspec=relevance&author1=&fulltext=arrow+poisons&pubdate_year=&volume=&firstpage=].

4.2. Myorelaxancia

Jako myorelaxancia označujeme takové látky, které uvolňují spasmy příčně pruhovaných svalů. Podle mechanismu účinku rozeznáváme látky, které působí na neuromuskulární spojení C (periferní myorelaxancia) a látky, které vedou ke svalové relaxaci působením v CNS a míše (centrální myorelaxancia).^[7]

4.2.1. Periferní myorelaxancia

Periferní myorelaxancia se podávají jen v chirurgii. Používají se k provedení intubace pro zavedení řízeného dýchání a k prohloubení myorelaxace navozené celkovými anestetiky. Protože se podávají velké dávky, které jsou stoprocentně smrtelné, pokud by nebyla udržována řízená ventilace po dobu jejich působení, patří pouze do rukou zkušeného anesteziologa.^[7]

Periferní myorelaxancia snižují tonus kosterního svalstva a vyvolávají až úplné ochabnutí svalů a neschopnost jejich kontrakce. Pro tyto látky se někdy používá označení kurareformní látky, což je odvozeno od nejstaršího známého myorelaxans kurare, které bylo používáno indiány jako šípový jed.^[7]

Podle mechanismu působení rozeznáváme dva typy periferních myorelaxancií.

a) Kompetitivní myorelaxancia

Tyto látky působí tak, že obsazují N receptor a blokují účinky acetylcholinu jeho kompetitivním vytěsněním. Jinak se tyto látky také označují jako nedepolarizující. První izolovanou látkou této skupiny byl d-Tubokurarin.^[7]

b) Depolarizující myorelaxancia

Tato skupina látek, podobně jako acetylcholin depolarizují N_M receptor, ale v následující fázi brání působení tohoto neurotransmiteru. Základními látkami této skupiny jsou Suxametonium (Sukcynylcholin) a Dekametonium.^[7]

4.2.1.1. Terapeutické užití

Periferní myorelaxancia mají použití především v anesteziologii při chirurgických a traumatologických výkonech. Zde se jejich účinku využívá k intubaci k zavedení řízeného dýchání, prohloubení svalové relaxace a relaxaci při různých manipulacích.^[7]

a) Intubace k zavedení řízeného dýchání

Používají se depolarizující látky s krátkodobým účinkem. Tato aplikace se provádí téměř u všech celkových anesteziích, při resuscitacích, tetanu a u polytraumatických stavů.^[7]

b) Prohloubení svalové relaxace (v průběhu delších operací)

K tomuto účelu se většinou používají kompetitivní (nedepolarizující) myorelaxancia, která mají dlouhodobější účinky. Často po podání depolarizujících léků na začátku operace se podávají v dalším průběhu operace kompetitivní myorelaxancia.^[7]

c) Relaxace při různých manipulacích

Používají se depolarizující látky s krátkodobějšími účinky. Tyto látky se používají např. při repozici kostí nebo při elektrokonvuzivní terapii.^[7]

4.2.1.2. Použití periferních myorelaxancií ve vybraných klinických situacích

4.2.1.2.1. Stáří

Fyziologický proces stárnutí ovlivňuje řadu funkcí, jenž mají přímý vztah k účinku svalových relaxancií. S postupným věkem dochází u pacientů ke snížení splachnické perfuze a glomerulární filtrace, zhoršená je také výkonnost kardiovaskulárního systému, jenž se promítá do pomalejších cirkulačních časů.^[6]

a) Suxametonium

Přestože je syntéza pseudocholesterázy snižena, nemívá to v praxi závažnější vliv na nástup účinku Suxametonia a délku trvání bloku.^[6]

b) Pankuronium

Vzhledem k pomalejším cirkulačním časům bývá jeho nástup opožděn. V souvislosti se zhoršováním ledvinných funkcí je třeba počítat s významným zpomalením jeho exkrece, protože zhruba 60 % nezměněného pankuronium je vylučováno močí.^[6]

c) Pipekuronium

Tato látka se ve velké míře vylučuje nezměněná močí. Přestože má Pipekuronium větší distribuční objem a clearance než Pankuronium, eliminačním poločasem se od něj nějak zvlášť neliší. Jeho potence se však s přibývajícím věkem příliš nemění, ale i zde je nutno počítat s trochu delším působením jednotlivých dávek.^[6]

d) Vekuronium

S přibývajícím věkem dochází ke snížení plasmatické clearance a prodloužení eliminačního poločasu. Je tedy třeba počítat s podstatně delšími zotavovacími časy.^[6]

e) Rokuronium

Nástup účinku je zde opožděn, délka klinického účinku a zotavovací časy jsou naopak prodlouženy.^[6]

f) Atrakurium a Cisatrakurium

Díky tomu, že se jedná o látky orgánově nezávislé, které v těle podléhají samy spontánní degradaci, nedochází u nich tudíž ke změně potence a rychlosti spontánního zotavování.^[6]

g) Mivakurium

Změna aktivity pseudocholinesterázy se významně nepromítá do klinického účinku ani u Mivakuria, pouze je lehce pomalejší nástup účinku.^[6]

4.2.1.2.2. Těhotenství

a) Suxametonium

I přes nižší aktivitu pseudocholinesterázy nebývá jeho účinek zpravidla u rodiček prodloužen.^[6]

b) Pankuronium

Dochází ke zkrácení eliminačního času v důsledku zvýšené glomerulární filtrace. Eliminační poločas se pohybuje kolem 115 minut.^[6]

c)Vekuronium

Stejně jako u Pankuronia i zde dochází ke zkrácení eliminačního poločasu, a to ze 146 minut na 73 minut.^[6]

4.2.1.2.3. Onemocnění jater

a)Pankuronium

U této látky je znatelně zvětšen distribuční objem asi o polovinu a je tedy třeba zvýšit úvodní dávku zhruba o 20%. Terminální eliminační poločas je rovněž prodloužen, i přesto, že žlučí se vylučuje jen 10 % látky. To vede ve svém důsledku k značnému prodloužení blokády.^[6]

b)Pipekuronium

Stejně tak jako Pankuronium i Pipekuronium se vylučuje žlučí, toto množství je však zanedbatelné (asi 2 %). Jen u cirhotiků je nástup účinku poněkud opožděný, délka účinku však zůstává stejná.^[6]

c)Vekuronium

U cirhotických pacientů je po jednorázovém podání účinek poněkud zkrácen, což svádí k navýšení dávky. U vyšších dávek však již bývá delší a intenzivnější účinek.^[6]

d)Rokuronium

K eliminaci Rokuronia dochází především žlučí. Zvětšený distribuční objem je jednou z hlavních příčin ojedinělé pozorovatelné počáteční rezistence. Kumulace při opakovaném podání je však obvykle menšího rozsahu než u ostatních aminosteroidů.^[6]

e)Atrakurium a Cisatrakurium

Jelikož obě tyto látky jsou orgánově nezávislé, nedochází u nich k rezistenci ani k prodloužení účinku. Cistrakurium je u pacientů s poškozením jater dnes svalovým relaxanciem první volby.^[6]

f)Mivakurium

Onemocnění jater má značný vliv na aktivitu pseudocholinesterázy, která se promítá do prodloužení délky účinku. Mivakurium pak ztrácí vlastnosti krátce působícího relaxancia.^[6]

4.2.1.2.4. Selhání ledvin

a)Pankuronium

Jak již bylo uvedeno, močí se vylučuje až 60 % podaného Pankuronia. Podíl aktivního desacetylovaného metabolismu se při ledvinném selhání zvyšuje, naopak plasmatická clearance se markantně snižuje, a to až o 70 %. Účinek Pankuronia bývá pak znatelně prodloužen.^[6]

b)Pipekuronium

Při jednorázovém podání Pipekuronia nedochází k prodloužení jeho účinku, avšak při podávání opakovaných dávek dochází ke kumulaci a následné zotavování trvá déle.^[6]

c)Vekuronium

Hlavním eliminačním orgánem Vekuronia jsou játra, močí se eliminuje přibližně 20 – 30 % podané látky. Délka účinku jednorázového podání se proto nemění, kumulace a prodloužení účinku však může nastat při opakovaném podání.^[6]

d)Rokuronium

Ledvinami se vylučuje jen 10 – 20 % podaného množství. Pacienti s chronickou renální insuficiencí mají renální clearance sniženou asi o třetinu. Při dlouhodobém podávání u těchto pacientů může dojít ke kumulaci Rokuronia.^[6]

e)Atrakurium a Cisatrakurium

Atrakurium lze Hofmannovou eliminací spolehlivě vyloučit z organismu i u anefrických pacientů. Délka působení Atrakuria, u pacientů s chronickou renální insuficiencí, se nemění ani při opakovaném či kontinuálním podání.^[6]

f)Mivakurium

Aktivita pseudocholinesterázy je u renální insuficience sice snižena, ale ne tak výrazně, jak tomu je například u selhání jater. Po jednorázovém podání mivakuria nedochází k tak významnému prodloužení bloku jako při infúzním podání, kdy se dávka snižuje zhruba o 40 %.^[6]

g) Suxametonium

Je indikované pouze tehdy, pokud je výchozí hladina draslíku nižší než 5 mmol/l. Vzestup hladiny draslíku po jednorázovém podání Suxametonie je zhruba 0,5 mmol/l a neliší se tak prakticky od zdravých jedinců.

4.2.1.3. Kontraindikace užití periferních myorelaxancií

Periferní myorelaxancia jsou kontraindikována především u Myasthenia gravis, kdy mohou tato léčiva ovlivňující nervosvalový přenos svým působením manifestovat dosud latentní Myasthenia gravis, či mnohem častěji mohou zhoršit příznaky již diagnostikovaného onemocnění.^[7]

Myasthenia gravis (MG) je chronické autoimunitní onemocnění, při němž dochází k poruše nervosvalového přenosu. Ten je realizován jednoduchou synapsí tvořenou periferním zakončením motorického nervu a postsynaptickou membránou na příčně pruhovaném svalu. Presynaptická část obsahuje kromě jiného též synaptické vezikuly obsahující acetylcholin (ACh). Nervový akční potenciál zvýší influx vápenatých iontů v oblasti terminálního zakončení periferního nervu po předchozí depolarizaci presynaptické membrány, což způsobí uvolnění ACh do synaptické štěrbiny. Acetylcholin se pak naváže na nikotinový acetylcholinový receptor (AChR), který je exprimován na postsynaptické membráně nervosvalové ploténky. Po této vazbě nastane zvýšený průnik iontů draslíku a sodíku otevřením acetylcholinového ionoforu, dojde k depolarizaci postsynaptické membrány a následné svalové kontrakci.^[9]

Jak již bylo opakovaně zmíněno, periferní svalová relaxancia mají vysokou afinitu k nikotinovým acetylcholinovým receptorům. Depolarizující farmaka současně působí jako agonisté acetylcholinu, čímž vyvolávají dlouhodobou depolarizaci postsynaptické membrány. Nedepolarizující relaxancia

nejsou schopna působit jako agonisté, což brání depolarizaci postsynaptické membrány. Mimo to některá z periferních myorelaxancií působí i v oblasti presynaptické, specificky botuloxin, některé hadí jedy. Tyto látky snižují uvolnění acetylcholinu ze zakončení. U pacientů s myasthenia gravis již relativně malé dávky nedepolarizujících periferních myorelaxancií vyvolávají protražovaný nervosvalový blok.^[7]

V tab. 5 je uveden seznam periferních myorelaxancií rizikových z hlediska použití u MG.^[9]

Látka	Komerční název látky
Nedepolarizující periferní myorelaxancia	
1) Dlouhodobě působící látky	
Pankuronium	Pavulon, inj.
Pipecuronium	Arduan, inj.
2) Látky se středně dlouhodobým účinkem	
Vekuronium	Norcuron, inj.
Atrakurium	Atracurium besylate Genthon, inj., Tracrium, inj.
Rokuronium	Esmeron, inj.
Cisatracurium	Nimbex, Nimbex forte, inj.
3) Krátkodobě působící látky	
Mivakurium	Mivacron, inj.

Tab. 5. Seznam periferních myorelaxancií rizikových z hlediska použití u MG

4.2.1.4. Chemické vlastnosti

Víme už, že jako kurare je označován extrakt jihoamerických indiánů s myorelaxačními účinky. Základní izolovanou látkou z těchto extraktů byl d-tubokurarin, který má v rozsáhlé komplexní molekule kvartérní dusík. Všechny látky tohoto typu mají kompetitivní typ účinku, patří tedy do skupiny nedepolarizujících myorelaxancií. Ty látky, které mají dlouhou molekulu s nižší hmotností strukturně podobnou acetylcholinu, se souhrně nazývají depolarizující

myorelaxancia. Jejimi hlavními představiteli jsou Sukcinylcholin a Dekamethonium.^[7]

4.3. Nedepolarizující periferní myorelaxancia

Vycházíme z poznatku, že kompetitivní myorelaxancia jsou látky s velkou molekulou a jedním nebo dvěma kvartérními dusíky v molekule. Kompetitivně brání působení acetylcholinu na svalový N receptor. Jejich antagonistou jsou krátkodobé inhibitory acetylcholinesterázy, které vedou k nahromadění endogenního acetylcholinu, který vytěsňuje myorelaxancia z jejich vazby na N_M receptor. Pro podobnost N receptorů v gangliích s N receptory nervosvalové ploténky vykazují periferní myorelaxancia také určitý stupeň ganglioplegického účinku.^[7]

4.3.1. Základní vlastnosti

K základním vlastnostem těchto látek patří účinky na kosterní svalstvo a působení na uvolňování histaminu z žírných buněk.^[7]

1) Účinky na kosterní svalstvo

Po podání kompetitivních myorelaxancií začíná ochabování kosterních svalů projevující se jako velká únava, ztížení pohybu bulbů a žvýkacích svalů. Poté paralýza postupuje od hlavy na končetiny a posléze na trup. Po relaxaci břišních svalů nastává záhy relaxace bránice a interkostálních svalů. Tím je zablokováno dýchání.^[7]

2) Uvolňování histaminu

Některé látky této skupiny výrazně uvolňují histamin a mohou vyvolat bronchospasmus, hypotenzi a nadměrnou bronchiální sekreci a salivaci. Na hypotenzi se podílí jak uvolněný histamin, tak blokáda sympatických ganglií. Ostatní účinky periferních myorelaxancií nejsou příliš důležité pro krátkost jejich působení. Navíc, přítomný náboj v molekule brání průniku těchto látek do CNS a rozvoji centrálních nežádoucích účinků. Přetrváváním ganglioplegického účinku vedou tyto látky k postoperačním atoniím GIT a močového měchýře.^[7]

4.3.2. Terapeutické využití

Kompetitivní myorelaxancia se používají především k dosažení dostatečné svalové relaxace při dlouhodobějších typech operací.^[7]

Podání periferních myorelaxancií smí provádět jen zkušený anesteziolog, který je podává až po aplikaci celkového anestetika. Vždy musí být zajištěno řízené dýchání, aby nedošlo k udušení pacienta, neboť jsou podávány stoprocentně smrtelné dávky.

Kompetitivní myorelaxancia lze použít k diagnóze Myasthenia gravis, již velmi malé dávky vedou k silné myorelaxaci.^[7]

4.3.3. Nežádoucí a toxické účinky

Mezi nežádoucí účinky patří dlouhodobá apnoe, kardiovaskulární kolaps a příznaky plynoucí z uvolnění histaminu (např. hypotenze). Účinky jsou prodlouženy u myasthenia gravis a myopatií. Dále se účinky prodlužují při poruchách ledvin u látek vylučovaných touto cestou.^[7]

Jako antidotum se zde podávají inhibitory acetylcholinesterázy, nejčastěji Neostigmin (i.v. 1-2 mg) spolu s atropinem.^[7] Revolucí posledních několika málo let je Sugamarex, antidotum Rokuronium. Pro jeho značně vysokou cenu však zatím zůstává pouze záložním antidotem, ve vyhrazených indikacích.^[6]

4.3.4. Synergismus a antaginismus s jinými látkami

Nejdůležitější interakce myorelaxancií jsou s inhibitory acetylcholinesterázy (sloužící jako antidota, viz výše), některými celkovými anestetiky, některými antibiotiky a blokátory vápníkových kanálů.^[7]

Řada celkových anestetik (halotan, isofluran a enfluran) má stabilizující účinek na svalovou membránu a působí synergicky s myorelaxačním účinkem

periferních myorelaxancií. V těchto kombinacích je třeba snížit dávky periferních myorelaxancií.^[7]

Amynoglykosidová antibiotika vedou k neuromuskulární blokádě tím, že inhibují acetylcholin z pregangliových nervových zakončení (kompetice s Ca^{2+}). Tato blokáda je antagonizována vápníkovými solemi, ale nikoli inhibitory acetylcholinesterázy. Existují i další antibiotika, která interferují s účinky myorelaxancií.^[7]

Mezi další látky, které interferují s myorelaxanciemi patří trimetafan, opiáty, lokální anestetika, kortikosteroidy a diuretika.^[7]

4.3.5. Terapeuticky užívané látky

Použití jednotlivých látek závisí především na požadované délce myorelaxačního účinku. Některé z těchto látek zasluhují zvýšenou pozornost.

1. Dlouhodobě působící látky (1- 2 hodiny)

a) Tubokurarín (*d-Tubokurarinum, Tubocuraronium dichloratum, Tubarine a jiné*)

Je považován za standart, jsou s ním srovnávány účinky jiných myorelaxancií. Jde o dlouhodobě působící myorelaxans. Nyní se používá zřídka pro silnou hypotenzi, kterou způsobuje.^[7,13]

b) Pankuronium (*Pancuronium, Pavulon*)

Pankuronium a následující tři látky jsou steroidy bez hormonálních účinků. Účinek Pankuronia, který je asi šestkrát větší než u Tubokurarínu, nastupuje dostatečně rychle a je dlouhodobý. Nevede k většímu vyplavení histaminu a také málo blokuje vegetativní ganglia, vede k mírné tachykardii a zvýšení krevního tlaku.^[7, 13]

c) Pipekurium

Široce používaná látka podobná Pankuroni. Účinek Pipekuronia nastupuje poněkud rychleji (za 2- 4 min po podání). Není vhodný pro intubaci. Metabolizuje se v játrech a je vylučován močí.^[7, 13]

d) Doxakurium

Tato látka se chemicky podává jako Atrakurium, ale v plazmě je stabilní, proto na rozdíl od atrakuria působí dlouhodobě. K její eliminaci dochází ledvinami.^{[7], [13]}

2. Látky se středně dlouhodobým účinkem (10 – 30 minut)

a) Alkuronium (Alcuronium, Alloferin)

Stejně jako Atrakurium, je látka se dvěma kvartérními dusíky v molekule. Má středně dlouhé účinky a jen slabě uvolňuje histamin. Prodloužen je jeho účinek u Myasthenia gravis a při poruchách ledvin. Pokles TK je větší při použití celkové anestezie halotanem.^[7, 13]

b) Atrakurium (Atracurium, Tracrium)

Středně dlouze účinné myorelaxans, které se v organismu spontánně metabolizuje. Účinek poměrně rychle a spolehlivě odeznívá, proto se s výhodou používá u ambulantních pacientů.^[7, 13]

c) Gallamin (Gallaminum, Tricuran)

Středně dlouho působící myorelaxans s převážnou eliminací ledvinami. Může vést ke zvýšení krevního tlaku a tachykardii. Nerelaxuje dostatečně svalstvo hrtanu.^[7, 13]

d) Vekuronium (Vecuronium, Norcuron)

Střednědobě působící myorelaxans, které se převážně eliminuje ledvinami. Neovlivňuje hemodynamiku a neuvolňuje histamin.^[7, 13]

e) Rokuronium (Rocuronium, Esmeron)

Je rovněž látka steroidní povahy se středně dlouhými účinky. Její metabolit se eliminuje močí.^{[7], [13]}

f) Rapakuronium

Nástup účinku se uvádí 1- 2 minuty. Jeho hlavní eliminační cestou jsou játra.^[7, 13]

g) Cisatrakurium

Intermediálně působící myorelaxancium, které našlo široké uplatnění u většiny hospitalizovaných pacientů. V dětské anesteziologii se využívá především v kombinaci se sevofluranem. Podobně jako Atrakurium se odbourává spontánně, v menší míře však uvolňuje histamin.^{[7], [6]}

3. Krátkodobě působící látky (do 15 minut)

a) Mivakurium

Jedná se relativně o novou látku, která je mechanismem účinku podobná atrakuriu. Tato látka rychle podléhá degradaci plazmatickými pseudocholinesterázami. Účinek je prodloužen u pacientů s onemocněním jater nebo s genetickým nedostatkem pseudocholinesteráz. Při podání Mivakuria může přechodně dojít k hypotenzi a to z důvodu uvolnění histaminu z žírných buněk.^[7, 13]

4.4. Depolarizující myorelaxancia

Depolarizující myorelaxancia mají dlouhou chemickou strukturu, jejíž oba konce se podobají acetylcholinu.^[7]

Při vazbě těchto myorelaxancií na receptor dochází k depolarizaci, po které následuje opožděná repolarizace, jež brání kontrakčním účinkům acetylcholinu uvolněného z motorických nervů. Tato počáteční depolarizační blokáda se může změnit při opakovaném podání myorelaxancia v kompetitivní blokádu, kdy již není depolarizace. Dosud však nemáme dostatečné vysvětlení tohoto jevu membránové stabilizace. Klinicky je však prokázáno, že v první fázi inhibitory acetylcholinesterázy neantagonizují účinky depolarizujících myorelaxancií. V druhé fázi mohou mít inhibitory acetylcholinesterázy určitý antagonistický účinek i na působení depolarizujících myorelaxancií.^[7]

4.4.1. Základní vlastnosti

K základním vlastnostem depolarizujících myorelaxancií patří především účinky na kosterní svalstvo.^[7]

a) Účinky na kosterní svalstvo

Podání depolarizujících myorelaxancií nejprve vede k svalovým záškubům a poté k relaxaci. Obvykle začíná ochabování na končetinách, krku a teprve potom na svalstvu břicha a hlavy. Průběh relaxace je však velmi rychlý, u Sukcynylcholinu je maxima relaxace dosaženo za méně než jednu minutu. Během té doby musí anesteziolog provést intubaci pro případné umělé dýchání.^[7]

b) Terapeutické použití

Jak již bylo zmíněno v předešlém odstavci, z depolarizujících myorelaxancií se používá hlavně Sukcynylcholin. Toho depolarizující myorelaxancium se používá všude tam, kde je třeba rychlá a krátkodobá myorelaxace. Proto se tohoto myorelaxancia používá především v anesteziologii k urgentním intubacím, v endoskopii, při ortopedických manipulacích a v elektrokonvulzivní terapii. Zde vytěsnil sukcinylcholin používání dekametonu pro jeho alergizující a dlouhodobější účinky.^{[7], [6]}

Protože svalové záškuby jsou bolestivé, provádí se podání Sukcynylcholinu až po předchozím podání krátkodobého celkového anestetika. Premedikace antimuskarinovými látkami může zabránit vzniku velké salivace a nadměrné bradykardie.^[7]

c) Nežádoucí a toxické účinky

Dlouhodobá apnoe se vyskytuje především u pacientů s nízkými hladinami pseudochoolinesterázy rozkládající Sukcynylcholin. Může dojít k přechodnému zvýšení nitroočního tlaku. Jinak bývá bradykardie a hypotenze. Po myorelaxaci mohou přetrvávat bolesti svalů. Vyskytují se alergické reakce. Především u pacientů s nízkými hladinami pseudochoolinesterázy lze podat transfuzi s normální plazmou, kdy v plazmě přítomný enzym urychlí rozklad myorelaxancia.^[7]

K nejzávažnějšímu toxickému projevu těchto myorelaxancií patří maligní hypertermie. Jde o vážný stav, který může mít fatální následky a proto musí být intenzivně léčen ochlazováním organismu a dantrolenem. Maligní hypertermie se vyskytuje především u citlivých pacientů, kteří většinou dostali kombinaci Sukcynylcholinu a celkového anestetika halotanu.^[7]

4.4.2. *Terapeuticky užívané látky*

V současné době se především používá Sukcinylcholin, používání Dekametonia se ve většině zemí opouští.^[7]

a) *Succinylcholin (syn. *suxamethonium, suxamethonium iodatum, Suxamethonium iodatum ČsL 4, Succinylcholinjodid*)*

Hlavní představitel depolarizujících myorelaxancií. Výborně relaxuje svalstvo hrtanu. Hodí se především pro urgentní intubaci, výkony vyžadující krátkodobou relaxaci, při laryngospasmu, při operaci císařským řezem a jiných indikacích. Podává se i.v. v úvodní dávce okolo 1,0 mg/kg. Lék je kontraindikován u těžkých hyperkalémií a u pacientů s nízkými hladinami pseudocholesteráz. Účinky Sukcinylcholinu mohou být zesíleny podáním řady dalších látek (aminoglykosidy, celková anestetika, inhibitory acetylcholinesterázy).^[7, 6]

Extrémně krátké působení sukcinylcholinu je především podmíněno jeho rychlým rozložením enzymem butyrylcholinesterázou v játrech a plazmě. Jeho počáteční metabolit má slabší účinky než mateřská látka, jeho efekt je však kompetitivní povahy. U pacientů s nízkými hladinami degradujícího enzymu nebo při jeho inhibici mohou být prodloužené účinky.^[7]

b) *Decamethonium (decamethonium, decamethoniumiodatum ČsL 4, Procuran)*
Depolarizující myorelaxans se značnou afinitou na plazmatické bílkoviny. Jeho eliminace se děje především ledvinami, biologický poločas se pohybuje okolo 45 min. Indikace jsou stejné jako u Suxametonia. V očním lékařství se používá k vyvolání několik minut trvající akineze bulbů. K jeho eliminaci dochází vyloučením ledvinami.^[7]

V tabulce 6, 7 je uveden přehledný souhr základních biologických parametrů periferních myorelaxancií. Uvedené dávky odpovídají jednorázovému podání jako i.v. bolus, při pomíjení účinku lze podat látku opakovaně, většinou v poloviční dávce.^[7, 6, 13]

Nedepolarizující periferní myorelaxancia
--

Látka	Dávky i.v. (mg/kg)	Max. účinek (min.)	Doba působení (min.)	Vyplavení histaminu
1) Dlouhodobě působící látky				
d -Tubokurarin	0,20 – 0,5	2 – 5	25 – 40	++
Pankuronium	0,05- 0,1	2 -5	30 – 50	-
Pipekuronium	0,04 –0,05	2 -5	30 – 50	-
Doxakurium	0,05 – 0,08	3 - 5	60 - 90	++
Alkuronium	0,20 – 0,3	2 – 6	20 – 30	-
2) Látky se středně dlouhodobým účinkem				
Vekuronium	0,05 – 0,1	1 -3	12 – 25	-
Rokuronium	0,30 – 0,9	1 -2	30 - 40	-
Atrakurium	0,10 – 0,4	1 – 3	12 – 25	++
Cisatrakurium	0,15 – 0,2	2- 3	20 - 40	-
3) Krátkodobě působné látky				
Rapakuronium	1 – 1,5	1 -1,5	2 - 15	-
Mivakurium	0,15 – 0,2	1,5 - 3	15 - 25	+

Tab. 6, 7. Základní biologické parametry periferních myorelaxancií

Depolarizující periferní myorelaxancia				
Látka	Dávky i.v. (mg/kg)	Max. účinek (min.)	Doba působení (min.)	Vyplavení histaminu
Dekamethonium	0,05 – 0,1	1 – 3	15 – 20	+ -
Sukcinylcholin	0,05 – 0,1	< 1	3 - 5	+

4.4.3. Hlavní eliminační cesty periferních myorelaxancií

Převážná část periferních myorelaxancií je z těla eliminována především ledvinami a játry. Jen velmi malá část periferních myorelaxancií podléhá v těle spontánní degradaci. U nás se v klinické praxi jedná jen o Atrakurium a Cisatrakurium.

Přehled hlavních eliminačních cest PM je uveden v tab. 8.^[7, 6]

Látka	Způsob eliminace
Nedepolarizující periferní myorelaxancia	
1) Dlouhodobě působící látky	
d- Tubokurarin	Hlavním eliminačním orgánem jsou ledviny, jimiž se vylučuje v nezměněné formě. Játra jsou pouze záložním eliminačním orgánem, kterým se eliminuje v podobě glukuronidové soli.
Pankuronium	K eliminaci dochází především ledvinami v nezměněné formě (80–85 %). Žluč slouží pouze jako záložní eliminační mechanismus (15–20 %).
Pipekuronium	Eliminace výhradně ledvinami, jaterní eliminace zahrnuje jen 2 %.
Doxakurium	Eliminace pouze ledvinami v nezměněné formě.

Alkuronium	V organismu se téměř nemetabolizuje, eliminace v nezměněné formě převážně ledvinami (80–85 %), eliminace játry jen v 15–20 %.
2) Látky se středně dlouhodobým účinkem	
Vekuronium	K eliminaci dochází především játry (80 %), eliminace ledvinami zahrnuje zhruba 20 %.
Rokuronium	Eliminace játry zhruba 40 %, eliminace ledvinami 30%.
Atrakurium	Orgánově nezávislá látka, z těla se eliminuje spontánní degradací.
Cistakurium	Orgánově nezávislá látka, z těla se eliminuje spontánní degradací.
3) Krátkodobě působící látky	
Mivakurium	Degradací plazmatickými cholinesterázami v játrech a plazmě.
Rapakuronium	Eliminace výhradně játry.
Gallamin	K eliminaci dochází výlučně ledvinami.
Depolarizující periferní myorelaxancia	
Suxamethonium (sukcinylcholin)	Degradací plazmatickými cholinesterázami v játrech a plazmě.
Dekamethonium	V organismu se nemetabolizuje, velmi pomalá eliminace ledvinami.

Tab. 8. Přehled hlavních eliminačních cest PM

4.4.4. Nežádoucí účinky periferních myorelaxancií

U velké většiny periferních myorelaxancií se můžeme setkat s četnými nežádoucími účinky, které jsou projevem vedlejších účinků dané látky. Mezi tyto účinky patří například hypotenze, bronchokonstrikce, tachykardie, bradykardie a mnoho dalších. Přehled nejdůležitějších nežádoucích účinků daných látek je uveden v tab. 9.^[6, 13]

Látka	Nežádoucí účinky
Nedepolarizující periferní myorelaxancia	
1) Dlouhodobě působící látky	

d- Tubokurarin	Hypotenze, bronchokonstrikce
Pankuronium	Lehká tachykardie, nedochází k hypotenzi
Pipekuronium	Lehká tachykardie, nedochází k hypotenzi
Doxakurium	Pouze lehká hypotenze
Alkuronium	Hypotenze
2) Látky se středně dlouhodobým účinkem	
Vekuronium	Velmi nízký výskyt nežádoucích účinků
Rokuronium	Velmi nízký výskyt nežádoucích účinků
Rapakuronium	Velmi nízký výskyt nežádoucích účinků
Atrakurium	Přechodná hypotenze
Cisatrakurium	Nízké riziko hypotenze
3) Krátkodobě působící látky	
Mivakurium	Přechodná hypotenze
Gallamin	Hypertenze, tachykardie
Depolarizující periferní myorelaxancia	
Suxamethonium (sukcinylcholin)	Bradykardie, dysrytmie, zvýšení nitroočního tlaku, myalgie
Dekamethonium	Bradykardie, dysrytmie, zvýšení nitroočního tlaku, myalgie

Tab. 9. Přehled nežádoucích účinků periferních myorelaxancií

4.5. Využití periferních myorelaxancií z hlediska anesteziologie a urgentní medicíny

Periferní myorelaxancia jsou nejčastěji používané pomocné látky v anesteziologii.

V anesteziologii využíváme účinků depolarizujících i nedepolarizujících periferních myorelaxancií.^[9]

Depolarizující svalová relaxancia působí depolarizaci potenciálu nerovinné ploténky. K obnově normálních pochodů na ploténce dochází až po odbourání nebo vyloučení použité látky. Jak již bylo uvedeno, nejdůležitějším představitelem této skupiny je dnes Suxamethonium a Dekamethonium.^[9]

Suxamethonium je nejčastěji používané svalové relaxans depolarizačního typu. Toto relaxans působí jen několik minut, užívá se tedy ke krátkodobé

relaxaci, převážně před endotracheální intubací. Je odbouráváno plazmatickou pseudocholinesterázou krevní plazmy. Plná relaxační dávka Suxamethonia je 1-2 mg/kg. Po opakovaném podání Suxamethonia může vzniknout bradykardie až zástava srdeční. Pro nemocné je bezpečnější po počáteční dávce Suxamethonia k endotracheální intubaci použít pro svalovou relaxaci během operačního výkonu jiné svalové relaxans.^[9]

Dekamethonium je depolarizační svalové relaxans, dnes téměř nepoužívané. V těle se neodbourává, ale nerozložené se kvantitativně vylučuje močí. Depolarizační blokáda se zesiluje zvýšením hladiny acetylcholinu a prodlužuje se inhibitory cholinesterázy.^[9]

Druhou skupinou periferních myorelaxancií jsou nedepolarizující svalová relaxancia, která obsazují acetylcholinové receptory nervosvalové ploténky a brání tak acetylcholinu způsobit výboj klidového potenciálu, takže ploténka je trvale polarizována. Fyziologie nervosvalového přenosu je popsána podrobněji v kapitole 2.3.

Hlavními představiteli nedepolarizujících svalových relaxancií používaných v anesteziologii jsou d-Tubocurarin, Allofedrin, Pavulon, Arduan, Norcuron, Tracrium.^[9]

a)d-Tubocurarin (šípový jed jihoamerických indiánů)

Je nejstarším svalovým relaxanciem. Působí 30-40 minut, má však histaminogenní účinky, které se mohou projevit bronchospasmem, laryngospasmem, případně atonií žaludku a střev. Jeho relaxační účinek potencují zejména některá antibiotika, např. Streptomycin. Při renální insuficienci je jeho vylučování prodlouženo.^{[7, 13].}

b)Allofedrin (diallyl-nor-Toxiferin)

Působí svalovou relaxací trvající asi 20-30 minut. Má minimální vedlejší účinky.^[7, 13]

c)Pavulon (Pancuronium)

Má rychle nastupující relaxační účinek trvající asi do 45 minut. Nemá nepříznivé vedlejší účinky na oběhový systém. Při těžce poškozené renální funkci se jeho účinek prodlužuje.^[7, 13]

d)Adruan (Pipecurium)

Se svými vlastnostmi i chemickou strukturou blíží pankuroniu.^[7]

e)Norcuron(Vecuronium)

Působí zhruba 20minutovou relaxací, neovlivňuje oběh, jeho účinek není ovlivněn renální insuficiencí.^[7, 13]

f)Tracrium (Atracurium)

Lze podat v jednorázové infúzi. Relaxace trvá přibližně 20-40 minut. V těle se metabolizuje zčásti Hofmanovou eliminací a zčásti se hydrolyzuje alkalickými esterázami. Toto myorelaxancium je možné podat i nemocným s renální insuficiencí.^[7, 13]

Tyto výše zmiňované látky se v anesteziologii z výhodou používají pro možnost snížení hloubky anestezie, nutnost ovládnutí dýchání podle potřeby výkonu a v neposlední řadě pro potřeby operátora a anesteziologa.^{[7], [13]}

Zavedení svalových relaxancií do anesteziologické praxe umožnilo dosáhnout dokonalou svalovou relaxací potřebnou pro operační výkony bez závislosti na hloubce anestezie a snížilo tak možnost ohrožení nemocných příliš hlubokou anestézií. Je však vždy při každém jejich použití nutná umělá plicní ventilace, protože svalová relaxancia uvolňují všechny kosterní svaly, tedy i svaly dýchací.^[9, 13]

4.5.1. Antidota používaná v anesteziologii (specificky antidota periferních myorelaxancií)

Antidota jsou látky, které různým mechanismem ruší účinky podaných farmak. Z hlediska jejich působení je dělíme na specifická a nespecifická. Ze specifických antidot nás bude především zajímat Neostigmin, inhibitor acetylcholinesterázy v prejunkční oblasti nervosvalových plotének, kde zvyšuje množství dostupného acetylcholinu. Další látkou, kterou se zde budeme zabývat, je nespecifické antidotum Physostigmin, který je také inhibitorem acetylcholinesterázy. Toto nespecifické antidotum však přestupuje přes hematoencefalickou bariéru.^[9]

a) Neostigmin

Specifické antidotum (inhibitor acetylcholinesterázy v prejunkční oblasti nervosvalových plotének, kde zvyšuje množství dostupného acetylcholinu), které je využíváno k antagonizaci účinků nedepolarizujících svalových relaxancií v dávkování 0,03 – 0,07 mg/kg do maximální dávky 5 mg. Účinek přetrvává asi 30 minut. Vedlejšími účinky neostigminu jsou vagotonie, salivace, křeče v břiše a bronchokonstrikce. K vyblokování těchto účinků je podáván současně s atropinem při známkách odeznívání nervosvalové blokády.^[9, 6]

b) Physostigmin

Nespecifické antidotum, které je podobně jako Neostigmin inhibitorem acetylcholinesterázy. Mechanismus působení Physostigminu je však jiný. Toto antidotum přestupuje přes hematoencefalickou bariéru mozku, kde zvyšuje množství dostupného acetylcholinu. Blokuje tak centrální anticholinergní syndrom navozený některými léčivými. Physostigmin také zkracuje dobu buzení po vybraných inhalačních anestetických, specificky po halotanu. Zvyšuje a prodlužuje účinek depolarizujících periferních myorelaxancií, snižuje až antagonizuje účinek nedepolarizujících periferních myorelaxancií. Physostigmin se podává u dospělých většinou velmi pomalu a to v dávce 2 mg intravenózně. Vedlejší účinky jsou srovnatelné s Neostigminem. Indikován je jako nespecifické antidotum u

přetrvávající sedace nebo neklidu po celkové anestézii. V těchto případech jsou vedlejší účinky malé, potencuje analgezií.^[9, 6]

Stejným mechanismem účinku, jakým působí Neostigmin, specifické antidotum periferních myorelaxancií, na přenos nervového vzruchu, působí na přenos nervového vzruchu i nervově paralytické látky. To znamená, že ovlivňují cholinergní přenos nervového vzruchu v důsledku inhibičního působení na cholinesterázy. Cholinergní přenos nervového vzruchu je na synapsi zprostředkován neuromediátorem acetylcholinem. Acetylcholin je syntetizován z exogenně dodávaného cholinu (potravinou), který je acetylován pomocí acetylkoenzymu A. Tuto reakci katalyzuje enzym cholinacetyltransferáza. Podle současných znalostí je receptor složen z 5 podjednotek, z nichž dvě jsou identické. Subjednotky receptoru tvoří stěnu membrány a za normálního stavu (nepřítomnost acetylcholinu) je tato stěna pro ionty uzavřena. Navázáním na receptor se mění prostorové uspořádání molekuly receptoru (konformace) a v dosud nepropustné stěně membrány vznikne pór – ionofor. Tím vznikne nerovnováha iontů (Na^+ , K^+ , Ca^{2+}) a vzniklý elektrický potenciál se dále šíří po nervovém vlákne jako elektrický impuls. Okamžitě po navázání na receptor je acetylcholin rozkládán enzymem acetylcholinesterázou, která není s receptorem možná, a receptor se vrací do původního stavu. Tím brání acetylcholinu v jeho inaktivaci a v přenosu nervového vruchu. Výsledkem toho je nadměrná salivace, křeče a bronchokonstrikce.^[15]

c) Sugamarex (gama-cyklodextrin)

Specifickým antidotem Rokuronia. Jeho molekula je tvořena 8 prstenci cukrů, jenž jsou ve svém středu schopny navázat molekulu Rokuronia a celý komplex je poté eliminován ledvinami. Sugamarex je trendem několika posledních let. První provedené pokusy ukazují, že tato látka nemá žádné vedlejší účinky. Pro svou vysokou cenu, ale zatím zůstává pouze záložním antidotem ve vybraných klinických situacích.^[6]

4.5.2.Specifika při podávání farmak v dětské anesteziologii (především periferních myorelaxancií)

V dnešní době se velké množství knih zabývá právě zaváděním nových preparátů a taktiky jejich používání v dětské anesteziologii. Je nesporné, že zavedení nových farmak výrazně zjednodušilo vedení anestezie dětí a učinilo jej snáze říditelným a bezpečnějším. Nejvýrazněji se na této skutečnosti podílí sevofluran. Toto inhalační anestetikum díky svým vlastnostem (příjemná vůně a potlačená dráždivost dýchacích cest, malá rozpustnost v krvi a tkáních, minimální ovlivnění inotropie), je považováno za zlatý standard při inhalačním úvodu do celkové anestezie. Inhalace nosné směsi s 8 % sevofluranu vede přibližně po 30ti vteřinách ke ztrátě vědomí a do dvou minut lze provést venepunkci bez reakce na bolest. Takto je možné uvádět děti všech věkových kategorií. Je-li indikována endotracheální intubace, lze ji provést buď v hluboké inhalační anestézii (samozřejmě po zajištění žilního vstupu), nebo po podání nedepolarizujícího myorelaxancia. Do značné míry je tím eliminováno užití často diskutovaného Suxametonia - to je nyní rezervováno jen pro indikované případy, především urgentní intubaci a crush úvod. V průběhu vedení inhalační anestezie je třeba vzít v úvahu nezvykle vysokou MAC sevofluranu, kterou vyžadují zejména novorozenci a kojenci (3,3 % – 2,5 %).^[9]

U malých dětí nutno použít vyšší dávky depolarizujících relaxancií a to zejména u novorozenců a kojenců. Nedepolarizující myorelaxancia mají naopak vyšší účinnost s možností reziduálního účinku v pooperačním období. Prokazatelná je i potenciace účinku nedepolarizujících svalových relaxancií a opiátů.^[9]

Svalová relaxace je zabezpečena podáváním cisatracuria, jeho kontinuální infuze spojená s měřením hloubky relaxace umožní nejlépe využít zmiňovanou potenciaci relaxancií sevofluranem. Z dalších klinicky užívaných nedepolarizujících periferních myorelaxancií třeba zmínit především mivacurium pro jeho výborné eliminační schopnosti.^[9]

Klasifikace periferních myorelaxancií a jejich dávkování v dětské anesteziologii je uvedena v tab. 10.^[9]

Látka	Terapeutická dávka
Nedepolarizující periferní myorelaxancia	
1) Dlouhodobě působící látky	
d- Tubokurarin	0,3–0,5 mg/kg, opakované dávky 0,06–0,1 mg/kg á 20- 30 min
Pankuronium	0,04–0,1 mg/kg, opakovaně 10–20 µg /kg
Pipekuronium	70–85 µg /kg
2) Látky se středně dlouhodobým účinkem	
Vekuronium	0,03–0,05 mg/kg, dále 10–15 µg /kg á 30 min. nebo kontinuálně infúzi 2 µg /kg/min
Rokuronium	K intubaci – 0,6 mg/kg, dále 0,75–0,125 /kg á 30 min., kontinuální infúzi – 12 µg /kg/min
Atrakurium	0,3–0,6 mg/kg, kontinuálně infúzi – 0,5 mg/kg/hod
Cisatrakurium	0,15 mg/kg k tracheální intubaci, dále á 9 min. 0,02 mg/kg, infúzi 0,8–1,4 µg /kg/min
3) Krátkodobě působící látky	
Mivakurium	250 µg /kg k intubaci
Depolarizující periferní myorelaxancia	
Suxamethonium (sukcinylcholin)	Novorozenci a kojenci – 2 mg/kg Děti nad 1 rok – 1,5 mg/kg
Dekamethonium	0,1 mg/kg, max. terapeutická dávka 6 mg

Tab. 10. Klasifikace periferních myorelaxancií a jejich dávkování v dětské anesteziologii

4.5.3. Kriminální zneužití svalových relaxancií

Bohužel se však vynořila i zápornější stránka v oblasti používání periferních myorelaxancií, které jsou, kromě léčebného využití, předmětem zájmu kriminalistiky a policejní práce. Ke kriminálním účelům používali pachatelé dle průzkumu nejčastěji významnou terapeutickou látku Pankuronium (Pavulon), ale ojediněle jsou popisovány i vraždy podáním Suxametonia.^[17]

K těmto vraždám docházelo v roce 2001 v Polsku, kdy na tamější pohotovosti bylo podáváno pacientům záměrně Pankuronium a po smrti pacientů byla jejich těla prodávána na patologii a pohřebním ústavům. Svalová relaxancia byla aplikována jak intravenózně, tak intramuskulárně. K podobnému incidentu došlo i v americkém Los Angeles. Pachatelé hodlali patrně zneužít skutečnosti, že běžnými laboratorními testy je Pankuronium, jako všechna relaxancia, obtížně stanovitelné. Nicméně Američané vyvinuli testy, které umožňují zjistit stopy Pankuronia v lidském organismu i několik měsíců po smrti. Detekce Pankuronia je možná chromatografickými a spektrofotometrickými metodami.

Ojedinelé zmínky o vraždách pomocí suxametonia pochází z Japonska, USA, Německa a Anglie. Vždy se jednalo o kombinaci periferních myorelaxancií, sedativ a opioidů. V této kombinaci často docházelo u pacientů k těžké dechové depresi až k zástavě dechu se ztrátou vědomí, tento stav vyžadoval neodkladnou resuscitaci.

4.6. Státní úřad pro kontrolu léčiv

Státní úřad pro kontrolu léčiv je praktickým nástrojem Ministerstva zdravotnictví, který zodpovídá za oblast léčiv, léčivých přípravků a kontrolních mechanismů zdravotní politiky v oblasti léků. Tento úřad vydává rozhodnutí o registraci léčivých přípravků, jejich změnách, prodloužení a zrušení, vede evidenci registrovaných léčivých přípravků a zajišťuje uveřejnění vydaných rozhodnutí. Pokud se jedná o imunobiologické přípravky nebo dezinfekční a dezinsekční přípravky, které přicházející do styku s organismem člověka, vydává pak rozhodnutí na základě kladného vyjádření hlavního hygienika České republiky. Jedná-li se o radiofarmaka, rozhoduje potom na základě kladného vyjádření Státního úřadu pro jadernou bezpečnost. Dále vydává povolení k činnosti v oblasti výroby léčiv, uděluje certifikáty na jakost léčiv, pomocných látek provozovatelům a kontrolním laboratorím, kterými osvědčuje plnění podmínek správné výrobní nebo distribuční praxe, případně správné praxe prodejců vyhrazených léčiv. Provozovatelům, kteří provádějí laboratorní zkoušky

v rámci předklinického zkoušení léčiv takto osvědčuje plnění podmínek správné laboratorní praxe. Povoluje klinické hodnocení léčiv a následně se k němu vyjadřuje. Rozhoduje také o jeho ukončení nebo o případném pozastavení. Zejména v situacích, kdy zjistí nežádoucí účinek léčivého přípravku nebo i v případě zjištění závady v jakosti, účinnosti nebo bezpečnosti léčiva. Provozovateli nebo držiteli rozhodnutí o registraci léčivého přípravku poté nařizuje pozastavení používání léčiva. Uvádění léčiva do oběhu je možné jen po jeho výslovném souhlasu, a právě tak stažení léčiva z oběhu včetně určení rozsahu stažení a zneškodnění léčiva. Státní úřad pro kontrolu léčiv provádí rovněž namátkovou kontrolu léčiv a kontroluje u provozovatelů jakost, účinnost a bezpečnost léčiv, pomocných látek, meziproduktů a obalů, dodržování správné výrobní a distribuční praxe, správné praxe prodejců vyhrazených léčiv. Když zjistí nedostatky u prodejců vyhrazených léčiv, informuje příslušný živnostenský úřad. U těchto provozovatelů také dohlíží na dodržování technických a věcných požadavků a na vybavení zdravotnických zařízení, které je stanoveno zvláštním předpisem. Také kontroluje provádění klinického hodnocení léčiv z hlediska dodržování zákona, správné klinické praxe a s tím související podmínky uvedené v žádosti o povolení klinického hodnocení. Ve sporných případech také posuzuje, zda jde o léčivo nebo jiný výrobek, případně zda se jedná o homeopatický přípravek. V mezích své působnosti ukládá pokuty za porušení povinností.

Státní úřad pro kontrolu léčiv dále provádí monitorování v oblasti humánních léčiv, sleduje nežádoucí účinky léčivých přípravků, naplňuje a vede fond odborových informací o léčivech. Za tímto účelem jsou mu provozovatelé povinni na jeho žádost bezúplatně poskytovat odborné informace, které je povinnen ochraňovat před zneužitím tak, aby nemohly být ohroženy oprávněné zájmy zúčastněných osob. Do jeho gesce spadají také příslušné krajské úřady, které informuje o povoleních k činnosti osobám, jenž mají v územních obvodech své sídlo. Provádí rovněž zpravodajskou činnost a sděluje údaje, které si Ministerstvo zdravotnictví vyžádá, provádí na žádost další odborné úkony v oboru své působnosti a připravuje Český lékopis a Český farmaceutický kodex.^[10]

4.6.1. Seznam registrovaných PM Státním úřadem pro kontrolu léčiv

V České Republice je registrováno kolem 20 kurareformních látek, převážně nedepolarizující povahy, jako např. Esmeron, Arduan, Nimbex, Mivacron a další.

Tyto látky registrované Státním úřadem pro kontrolu léčiv jsou přehledně uvedeny v tab. 11.

Kód SÚKL	Registrační číslo	Název LP	Doplněk názvu	SPC	PIL	Stav registrace
87822	63/ 025/82-S/C	ARDUAN	INJ SIC 25X4MG+SOLV	SPC102698.doc	PI102697.doc	R
31932	63/ 773/99-C	ESMERON	INJ SOL 4X25ML	SPC97210.doc	PI102844.doc	R
32039	63/ 773/99-C	ESMERON	INJ SOL 10X10ML	SPC97210.doc	PI102844.doc	R
125001	63/ 773/99-C	ESMERON	INJ SOL 10X5ML	SPC97210.doc	PI102844.doc	R
31931	63/ 773/99-C	ESMERON	INJ SOL 10X10ML	SPC97210.doc	PI102844.doc	R
125002	63/ 773/99-C	ESMERON	INJ SOL 10X5ML	SPC97210.doc	PI102844.doc	R
40355	63/ 591/97-C	MIVACRON	INJ SOL 5X5ML/10MG	SPC103062.doc	PI103061.doc	R
40356	63/ 591/97-C	MIVACRON	INJ SOL 5X10ML/20MG	SPC103062.doc	PI103061.doc	R
40361	63/ 140/00-C	NIMBEX	INJ SOL 5X10ML/20MG	SPC102305.doc	PI102304.doc	R
10131	63/ 036/87-S/C	NORCURON 4 MG	INJ PSO LQF 50X4MG+SOLV	SPC107622.doc	PI107621.doc	R
57537	63/ 196/71-C	PAVULON 4MG=2ML	INJ SOL 10X2ML/4MG	SPC100007.doc	PI102761.doc	R
57538	63/ 196/71-C	PAVULON 4MG=2ML	INJ SOL 50X2ML/4MG	SPC100007.doc	PI102761.doc	R

124417	63/ 499/08-C	ROCURONIUM B. BRAUN 10 MG/ML	INJ+INF SOL 10X2.5ML	SPC89404.doc	PI89403.doc	R
124419	63/ 499/08-C	ROCURONIUM B. BRAUN 10 MG/ML	INJ+INF SOL 10X10ML	SPC89404.doc	PI89403.doc	R
124418	63/ 499/08-C	ROCURONIUM B. BRAUN 10 MG/ML	INJ+INF SOL 10X5ML	SPC89404.doc	PI89403.doc	R
40157	63/ 522/69-A/C	SUCCINYLCHOLINJODI D VALEANT 100 MG	INJ PLV SOL 1X100MG	SPC74923.doc	PI74922.doc	R
42391	63/ 103/84-A/C	TRACRIUM 25	INJ SOL 5X2.5ML/25MG	SPC102144.doc	PI102143.doc	R
42393	63/ 103/84-C/C	TRACRIUM 250	INJ SOL 2X25ML/250MG	SPC102149.doc	PI102148.doc	R

Tab. 11. – R : registrovaný přípravek, SPC : souhrn údajů o přípravku , PIL : příbalová informace.
Státní úřad pro kontrolu léčiv ^[18]

4.6.2. Výroba léčiv

Výzkum, výroba, distribuce léčiv a v souvislosti s tím i potřeba provádění klinických studií zaznamenávají v současné době značný rozvoj. Je to způsobeno naléhavou potřebou nalézt vhodná léčiva pro konkrétní využití jednotlivých preparátů v medicíně. ^[10]

4.7. Průzkum používání konkrétních preparátů odvozených od kurare na oddělení ARO v Mladé Boleslavi

Ve výzkumné části mé diplomové práce bych se ráda zaměřila na průzkum používání konkrétních preparátů odvozených od kurare na oddělení ARO v Mladé Boleslavi. Nemocnici v Mladé Boleslavi a.s. jsem si vybrala proto, že se jedná o oblastní nemocnici, situovanou nedaleko hlavního města Prahy, která je spádovou oblastí pro léčbu části pacientů ze Středočeského kraje, který je jejím zřizovatelem.

Nemocnice Mladá Boleslav a.s. je schopna poskytnout svým pacientům péči srovnatelnou na úrovni jiných fakultních nemocnic. Spolupracuje v rámci

péče o pacienty i s jinými zdravotními ústavy, a to především se zdravotními ústavami v Praze a Liberci.

Oddělení ARO je jedním z klíčových oddělení této nemocnice. Anesteziologický úsek zajišťuje podávání různých typů anestézií, jak pro léčebné, tak diagnostické výkony. Lékaři zde ročně podají přes 11 500 anestézií, z nichž jednu čtvrtinu zaujímají výkony v regionální, místní anestezií.

4.7.1. Periferních myorelaxancií používaných na oddělení ARO v Mladé Boleslavi

V rámci této části práce jsem si domluvila schůzku s MUDr. Ivanem Heroldem, Csc. (autorem monografie Svalová relaxancia v anesteziologii a intenzivní péči), který působí jako primář oddělení ARO nemocnice v Mladé Boleslavi a.s. Po rozhovoru s ním jsem získala potřebné informace o používání periferních myorelaxancií na oddělení ARO a ujasnila si některé již dříve známé poznatky.

Během konzultace s panem primářem jsem se dozvěděla, že při podávání anestezií používají v nemocnici tři vybrané druhy periferních myorelaxancií. První dva druhy patří do skupiny nedepolarizujících periferních myorelaxancií a třetí druh, používaný na tomto oddělení, patří do skupiny depolarizujících periferních myorelaxancií. Přehled periferních myorelaxancií používaných na výše zmíněném oddělení je uveden v tab.12.

Nedepolarizující svalová relaxancia	Depolarizující svalová relaxancia
Rokuronium	Sukcynylcholin
Cisatracurium	

Tab. 12. Periferní myorelaxancia používaná na ARO Mladá Boleslav

Důvody, proč jsou používána právě tato relaxancia, je třeba hledat v jejich terapeutických vlastnostech.

a) *Rokuronium*

Středně dlouhodobě působící nedepolarizující svalové relaxans, používané s oblibou pro rychlý nástup bloku, kdy je během 60 až 90 vteřin možné pacienta intubovat, což je ve své podstatě ideální. Ve srovnání s Vekuroniem je nástup bloku až dvojnásobně rychlejší, což se projeví především větší účinností na laryngeálním svalstvu oproti končetinovému svalstvu a bránici. Doporučené dávkování je 0,6 mg/kg, aby bylo možno dosáhnout již výše uvedených intubačních podmínek. K dalším výhodám této látky patří bezesporu minimum nežádoucích účinků a tudíž poměrně rychlé zotavení po výkonu.

b) *Cisatrakurium*

Střednědlouhodobě až dlouhodobě působící nedepolarizující svalové relaxans, které je vhodné pro široké spektrum pacientů. S výhodou je používáno u pacientů s metabolickým onemocněním (cirhóza jater, renální selhání), protože tato látka je orgánově nezávislá, tzn. v těle podléhá spontánní degradaci a má minimum nežádoucích účinků. Průměrná intubační dávka se pohybuje okolo 0,15 mg/kg, přičemž svalový blok se u dospělých dostaví mezi 2–3 minutami, nejčastěji však za 2,5 minuty. Při podání u dětských pacientů je to pak o něco dříve, zhruba 1,5 minuty až 2 minuty. Pro chirurgické výkony mezi 30–60 minutami je po jednorázovém podání zcela ideální. V dětské anesteziologii je používáno nejčastěji v kombinaci se sevofluranem.

c) *Sukcinylcholin*

Krátkodobě působící depolarizující svalové relaxans, které je stále považováno za zlatý standart. Přes jeho četné nežádoucí účinky má své nezastupitelné místo hlavně u pacientů, u kterých je nutno rychlého nástupu relaxace hlasových vazů k urgentní tracheální intubaci. Optimálních intubačních podmínek lze dosáhnout při dávce 1 mg/kg, přičemž nástup bloku nastupuje během 60–90 vteřin. Při předchozím podání kuraremimetik je třeba zvýšit dávku na 1,5–2 mg/kg a počítat s pomalejším nástupem a zhoršením intubačních

podmínek. Hlavní nevýhodou Sukcinylcholinu jsou již zmíněné nežádoucí účinky, mezi které patří především bradykardie, dysrytmie, myalgie a zvýšení nitroočního tlaku. Mimo tyto nežádoucí účinky uvolňuje ve velké míře histamin, který je přímo zodpovědný za polovinu všech alergických reakcí na kuraremimetika. Jinak je tato látka oproti jiným kurareformním látkám relativně levná, poměrně rychle se z těla vylučuje degradací plazmatickými pseudocholinesterázami v játrech a plazmě. Problém by mohl nastat u pacientů, kteří trpí právě nějakým deficitem pseudocholinesterázy, svalový blok by se prodloužil a i doba eliminace by byla znatelně delší.

Přesná statistika podávání svalových relaxancií není dle slov primáře MUDr. Ivana Herolda, Csc. k dispozici.

4.7.2. Antidota svalových relaxancií používaná na oddělení ARO v Mladé Boleslavi

Na oddělení ARO používají v zásadě dvě antidota periferních myorelaxancií, a to Neostigmin a Sugamarex.

a) Neostigmin

Dosud nejpoužívanější specifické antidotum v anesteziologické praxi. Je inhibítorem acetylcholinesterázy v prejunkční oblasti nervosvalových plotének, kde zvyšuje množství dostupného acetylcholinu. Jeho relativní nevýhodou je, že nedepolarizační blokádu dokáže zvrátit pomaleji, než jiná antidota a hlavně fakt, že má mnoho vedlejších účinků. Neostigmin se používá nejčastěji v dávce 0,07 mg/kg do maximální dávky 5 mg/kg a účinek přetrvává asi 30 minut. Velké dávky Neostigminu však mohou samy vyvolat nervosvalový blok. Zdá se, že příčinou je desenzitizace ploténky, která poté přestává na acetylcholin reagovat. Paradoxem zůstává fakt, že lze tento účinek zvrátit malou dávkou nedepolarizujících svalových relaxancií. Jeho výhodou je především přijatelná cena a při adekvátním podání se jedná i o relativně bezpečné antidotum.

b) Sugamarex

Hitem posledních několika málo let. Jedná se o antidotum Rokuronia. Molekula Sugamarexu je tvořena 8 prstenci cukrů, jenž jsou ve svém středu schopny navázat molekulu Rokuronia a pak je celý komplex vylučován ledvinami. Bezesporu největší výhodou Sugamarexu je téměř okamžité zrušení nervosvalového bloku a žádné nežádoucí účinky. V kombinaci s Rokuroniem představuje možnost rychlé a krátce působící nedepolarizující relaxace, kdy při dávce 4mg/kg Sugamarexu a 0,6 mg/kg Rokuronia dojde k zotavení zhruba do 3 minut. Bohužel, limitní je pro mnoho nemocnic jeho stále velmi vysoká cena, která se pohybuje někde kolem 100 euro. Sugamarex je zatím indikován tedy jen ve vyjímečných případech, kdy jiná řešení nejsou možná.

Porovnání nežádoucích účinků těchto dvou typů antidot používaných na ARO Mladá Boleslav obsahuje tab. 13.

Nežádoucí účinky		Antagonista
Neostigmin	Vagotonie, salivace, křeče v břiše, bronchokonstrikce a další	Nedepolarizující myorelaxancia
Sugamarex	Dosud nebyly zjištěny žádné vedlejší účinky	Rokuronium

Tab. 13. Provnání nežádoucích účinků Neostigminu a Sugamarexu

5. Diskuze

5.1. Zhodnocení výsledků literární rešerše

Myslím, že dostupnost literatury na dané téma je poměrně dobrá. Většinu informací o historii šípových jedů a jejich charakteristice lze však nalézt převážně v zahraniční literatuře, což by mohl být jistý problém. Naopak knihy zabývající se spíše klinickou stránkou věci jsou snadno dostupné i v českém jazyce. Mnoho českých knih se věnuje převážně fyziologii nervosvalového přenosu, definici a dělení periferních myorelaxancií a jejich indikaci ve vybraných klinických situacích. Velmi dobrá dostupnost literatury je i z hlediska anesteziologie a urgentní medicíny.

5.2. Zhodnocení přínosu periferních myorelaxancií v anesteziologii, intenzivní péči a jejich dostupnost

Jak z uvedených výsledků vyplývá, přínos periferních myorelaxancií pro klinickou praxi v anesteziologii je značný. S objevem stále nových fyziologicky účinných léků s minimálními vedlejšími účinky se tak značně zvýšil komfort pacienta během anestezie. Zotavení po operaci je pro pacienta tudíž daleko snazší, než tomu bývalo dříve. Minimalizuje se tedy i výskyt pooperačních komplikací, které jsou často v souvislosti s operačním výkonem úzce spjaty.

Opouští se tak od používání některých starších typů periferních myorelaxancií, které měly značné množství nežádoucích účinků. K těmto látkám můžeme zařadit např. Alkuronium a Gallamin. Místo nich se dnes používají novější látky, kde je výskyt nežádoucích účinků minimální, jako např. Rokuronium a Cisatrakurium. Z dříve používaných látek se dnes stále používá Sukcynylcholin, který má, i přes své velké množství nežádoucích účinků, stále nezastupitelné místo při urgentní intubaci.

V celé řadě zemí se však některé starší látky ještě používají. V Rusku se například dodnes hodně používá Pipekuronium. U těchto látek je výhodná především relativně příznivá cena oproti novějším látkám.

Posun vpřed zaznamenala v posledních několika málo letech i antidotní terapie v anesteziologii. Velkou revolucí v anesteziologii byl bezesporu objev gama-cyklodextrinu, Sugamarexu. Sugamarex spolu s Rokuroniem představuje téměř okamžitou a krátce působící nedepolarizující relaxaci. Výhodou této látky bezesporu také je, že nemá žádné vedlejší účinky. Ačkoli má tato látka výhodné vlastnosti, není ještě standartně používána. Uvedení Sugamarexu do běžné klinické praxe zatím brání vysoká cena. Místo něho se dále používají starší látky, které jsou finančně daleko příznivější, např. Neostigmin, který má pomalejší nástup účinku a vyznačuje se řadou vedlejších účinků.

6. Závěr

Stanovená hypotéza, že výzkum šípových jedů kurare i dnes přináší objevy nových fyziologicky i terapeuticky účinných preparátů se potvrdila.

Pro léčbu v anesteziologii bylo velkou změnou zavedení nových fyziologicky i terapeuticky účinných preparátů. Jejich objevení tak přispělo k minimalizaci škodlivých účinků na živý organismus. Anestezie se díky nim stala snáze říditelná a bezpečnější. I pro pacienta to znamená značné zvýšení komfortu během anestezie a jeho rychlé zotavení, čímž se následně zkracuje i doba hospitalizace.

Výzkum stále nových fyziologicky i terapeutických účinných látek tak přináší možnost kvalitnější péči o pacienta. Do pozadí se tak dostávají starší látky, které se pro své nežádoucí účinky přestávají používat, např. Alkuronium a Gallamin. Dnes tyto látky ve většině případů plně nahradí látky s intermediálním účinkem, např. Rokuronium a Cisatrakurium, které mají ve srovnání s Alkuroniem a Gallaminem minimum nežádoucích účinků.

V současné době zůstává jedním z hlavních cílů farmaceutického výzkumu nalezení náhrady Sukcynylcholinu, který má zatím své nezastupitelné místo v urgentní intubaci i přes své známe vedlejší účinky, které jej tak omezují pro použití v ambulantní praxi a u vybraných kategorií pacientů. Snad se v budoucnu náhrady Sukcynylcholinu dočkáme a definitivně se tak vyřeší i problém vedlejších účinků omezujících jeho aplikaci.

7. Seznam použitých zdrojů

1. RIEDL, O., VONDRÁČEK, V. (Eds.). Klinická toxikologie. Praha: Avicenum, 1980.
2. STONE, T., DARLINGTONOVÁ, G. Léky, drogy, jedy. Praha: Academia, 2000. ISBN 80-200-1065-3.
3. MANN, J. Jedy, drogy, léky. Praha: Academia, 1996.
4. LÜLMANN, H., MOHR, K., WEHLING, M. Farmakologie a toxikologie. Praha: Grada, 2004. ISBN 80-247-0836-1.
5. FELDMAN, S. Poison Arrows: The amazing story of how Prozac and anaesthetics were developed from deadly jungle poison darts. London: Metro Publishing, 2005. ISBN 184358137X.
6. HEROLD, I. Svalová relaxancia v anesteziologii a intenzivní péči. Maxdorf, 2004. ISBN 80-7345-025-9.
7. HYNIE, S. Speciální farmakologie. Praha: Karolinum, 1997. ISBN 80-7184-22-5.
8. PITSCHMANN, V., HALÁMEK, E., KOBLIHA, Z. Boj ohněm, dýmem a jedy. Kounice: MS Line, 2001. ISBN 80-902669-2-4.
9. RYŠAVÁ, M., BYSTRICKÝ, Z. Základy dětské anesteziologie. Brno : Institut pro další vzdělávání pracovníků ve zdravotnictví, 2000. ISBN 80-7013-309-0.
10. OPLETAL, L., OPLETALOVÁ, V. Lék a jeho vývoj v dějinách. Praha: Karolinum, 1999. ISBN 80-7184-772-0.
11. VOREL, F. Toxikologie. České Budějovice: JU Zemědělská fakulta, 1996. ISBN 80-7040-172-9.
12. GERŠL, V., ŠTĚRBA, M. Farmakologie pro farmaceuty II. Praha: Karolinum, 2007. ISBN 978-80-246-1420-5.
13. FENDRICH, Z., a kol. Farmakologie pro farmaceuty III. Praha: Karolinum, 2007. ISBN 978-80-246-1419-9.

14. FUSEK, J., a kol. Biologický, chemický a jaderný terorismus. Hradec Králové: Vojenská lékařská akademie Jana Evangelisty Purkyně, 2003. ISBN 80-85109-70-0.
15. KUCHAR, M. Výzkum a vývoj léčiv. Praha: Vydavatelství VŠCHT, 2008. ISBN 978-80-7080-677-7.
16. HESS, L., SVÍTEK, M., SCHREIBEROVÁ, K., ROGOZOV, V., MÁLEK, J. Myorelaxancia z pohledu kriminalistiky. Kriminalistika, č. 2/2007, [13, 14, 15].
17. TRLÍKOVÁ, I., a kol. Neurologie pro sestry. Brno: Národní centrum ošetrovatelství a nelékařských zdravotnických oborů, 2003. ISBN 80-7013-287-6.
18. JINDŘICH, L., a kol. Tracheostomie v intenzivní péči. Praha: Grada, 2005. ISBN 80-247-0673-3.
19. BAJGAR, J. Historie a používání chemických zbraní a jednání o jejich zákazu. Hradec Králové: Vojenská lékařská akademie Jana Evangelisty Purkyně, 1996. ISBN 80-85109-40-9.
20. STÁTNÍ ÚŘAD PRO KONTROLU LÉČIV. Registrovaná PM Státním úřadem pro kontrolu léčiv. 2010. Dostupné z [\[http://www.leky.sukl.cz/modules/medication/search.php?data%5Bsearch_for%5D=esmeron&data%5Bmaterial%5D=&data%5Bcat_group%5D=&data%5Bcheckbox%5D%5B%5D=none&data%5Bwith_adv%5D=0\]](http://www.leky.sukl.cz/modules/medication/search.php?data%5Bsearch_for%5D=esmeron&data%5Bmaterial%5D=&data%5Bcat_group%5D=&data%5Bcheckbox%5D%5B%5D=none&data%5Bwith_adv%5D=0).
21. REDAKCE. Jedy divokých národů. Vesmír č. 1, 14, 25, 1871/2, 1871/3. Dostupné z <http://www.vesmir.cz/clanek/jedy-divokych-narodu>.
22. BUDIL, I. Cena nepoznaných léků. Vesmír č. 74, 530, 1995/9. Dostupné z <http://www.vesmir.cz/clanek/jedy-divokych-narodu>.
23. REDAKCE. Svět smrtících rostlin. 21. století, 2005/5. Dostupné z <http://www.21stoleti.cz/view.php?cisloclanku=2005050627>.
24. KOUKAL, M. Svět vražedných rostlin. 21. století, 2004/2. Dostupné z <http://www.21stoleti.cz/view.php?cisloclanku=2005050627>.

25. KOUKAL, M. Kolem nás voní jedy. 21. Století, 2006/7. Dostupné z <http://www.21stoleti.cz/view.php?cisloclanku=2005050627>.
26. KOUKAL, M. V letní přírodě číhají zabijáci. 21. Století, 2008/7. Dostupné z <http://www.21stoleti.cz/view.php?cisloclanku=2005050627>.
27. KOLESÁR, M. Kurare Claude Bernarda. www. realita. tv. 01/28/2008. Dostupné z <http://www.realita.tv/cs/kurare-claude-bernarda>.
28. HESS, L. Jak dlouho je kurare jedovaté? Vesmír, č. 85, 330. 2006/6. Dostupné z <http://www.vesmir.cz/clanek/jedy-divokych-narodu>.
29. BERGER, F, M. Spinal cord depressant drugs. Pharmacological Reviews, č. 1, 243 – 278, 1949/8. Dostupné z <http://pharmrev.aspetjournals.org/search?fulltext=curare&submit=yes&x=16&y=9>.
30. HUNT, C., C., KUFFLER, S., W. Pharmacology of the neuromuscular junction. Dostupné z Pharmacological Reviews, č. 2, 96 – 120, 1950/8. <http://pharmrev.aspetjournals.org/search?fulltext=curare&submit=yes&x=16&y=9>.
31. WINTERSTEIN, H. The actions of substances introduced into the cerebrospinal fluid and the problem of intracranial chemoreceptors. Pharmacological Reviews, č. 13, 71 – 107, 1961/3. Dostupné z <http://pharmrev.aspetjournals.org/search?fulltext=curare&submit=yes&x=16&y=9>.
32. BRÜCKE, F. Dicholinesters of α,ω - dicarboxylic acids and related substances. Pharmacological Reviews, č. 8, 265 – 335, 1956/6. Dostupné z <http://pharmrev.aspetjournals.org/search?fulltext=curare&submit=yes&x=16&y=9>.
33. Is.muni.cz. Fyziologie svalů. Dostupné z <http://search.seznam.cz/?q=nervosvalov%C3%BD+p%C5%99enos&count=10&pId=-XyjmMQhVT9JKso5JkUG&from=51>.

8. Seznam zkratk

AChE	Acetylcholinesteráza
ACh	Acetylcholin
MG	Myasthenia Gravis
AChR	Acetylcholinový receptor
ARO	Anesteziologicko Resuscitační Oddělení
PM	Periferní myorelaxancia

9. Klíčová slova

Šípové jedy, kurare, kuraremimetika, periferní myorelaxancia, antidota, nežádoucí účinky, nervosvalový přenos, acetylcholin, acetylcholinesteráza, anesteziologie.

10. Přílohy



Obr.1. *Phyllobates aurotaenia* – HOŠEK, J. 12.11.2009. Dostupné z <http://www.reptarium.cz/photogallery/frogs/17654>.



Obr.2. *Phyllobates terribilis* – STĚNIČKA, J. 21.7.2006. Dostupné z <http://www.reptarium.cz/taxonomy/Phyllobates+terribilis/4386>.



Obr.3. *Phyllobates terribilis* –STOPKA, J. 6.3.2007. Dostupné z <http://www.reptarium.cz/taxonomy/Phyllobates+terribilis/6852>.



Obr.4. *Dendrobates pumilio* – TICHÝ, J. 12.12.2005. Dostupné z <http://www.tichyphoto.com/foto-priroda/pralesnicka-drobna/>.



Obr.5. *Strychnos toxifera* – KOHLER. 1887. Dostupné z http://cs.wikipedia.org/wiki/Soubor:Strychnos_Toxifera_by_Koehler_1887.jpg.



Obr. 6. *Strychnos nux-vomica* – KRMENČÍK, P. 2006. Dostupné z http://www.biotox.cz/botanicus/index.php?id=bph_0010.



Obr.7. Arduan, inj. (Pipakuronium) – Dostupné z

http://www.google.cz/imgres?imgurl=http://www.richter.com.ua/images/p/15/arduan_120.jpg&imgrefurl=http://www.richter.com.ua/preparates&h=120&w=120&sz=6&tbnid=n19ZVZjB8JGuWM:&tbnh=88&tbnw=88&prev=/images%3Fq%3Darduan&hl=cs&usg=__yo5ZolAGEKhvOQAvpF_-5O-kmbs=&ei=ln_yS43dMpiqsQbwxXdcW&sa=X&oi=image_result&resnum=6&ct=image&ved=0CC8Q9QEwBQ



Obr.8. Norcuron, inj. (Vekuronium) – Dostupné z

[http://www.google.cz/imgres?imgurl=http://www.bedfordlabs.com/BedfordLabsWeb/products/images/Vecuronium%2520\(037-10\).jpg&imgrefurl=http://www.bedfordlabs.com/products/ViewProductDetails%3Fbrand%3DNorcuron&usg=__Na2lZ_iAEV3yEs9ppay89aNhIMo=&h=274&w=195&sz=27&hl=cs&start=3&itbs=1&tbnid=YW9z3h6cx1H](http://www.google.cz/imgres?imgurl=http://www.bedfordlabs.com/BedfordLabsWeb/products/images/Vecuronium%2520(037-10).jpg&imgrefurl=http://www.bedfordlabs.com/products/ViewProductDetails%3Fbrand%3DNorcuron&usg=__Na2lZ_iAEV3yEs9ppay89aNhIMo=&h=274&w=195&sz=27&hl=cs&start=3&itbs=1&tbnid=YW9z3h6cx1H)

//www.gsk.tw/products/medicines/NIMBEX.shtml&usg=__8JOexK_hpsXa5vImF07AgVBHDlc=&h=227&w=388&sz=41&hl=cs&start=5&itbs=1&tbnid=Ycd8LWr6txLBAM:&tbnh=72&tbnw=123&prev=/images%3Fq%3DNimbex%26hl%3Dcs%26sa%3DG%26ndsp%3D18%26tbs%3Disch:1.

