

547.944.1:615-092.23

STRYCHNIN – HISTORIE A SOUČASNOST

¹Alena VOLFOVÁ, ^{1,2}Jiří PATOČKA¹Zdravotně sociální fakulta Jihočeské univerzity, České Budějovice²Vojenská lékařská akademie J. E. Purkyně, Hradec Králové

Souhrn

Strychnin je jedovatý indolový alkaloid identifikovaný poprvé v rostlinách rodu Strychnos, čeleď Loganiaceae. Je to neobyčejně toxická látka. Strychnin je rychle absorbován z gastrointestinálního i respiračního traktu a způsobuje poškození centrálního nervového systému a vyvolává záchvaty. Hlavními symptomy jsou silné křeče, ke kterým dochází již během několika minut a mohou být smrtící. Jakýkoli zvuk nebo pohyb mohou vyvolat u intoxikovaného záchvat křečí. Z ostatních symptomů to jsou: svalové křeče (zejména šíje a zad), ztuhlost kloubů, cukání svalů, neklid, bolest hlavy, nedostatek kyslíku ve tkáních a cyanóza. Jako sekundární příčina otravy centrálního nervového systému se může objevit poškození ledvin. Ke smrti dochází v důsledku zástavy dýchání. Strychnin je podstatnou součástí šípového jedu kurare.

Klíčová slova: Strychnin; Historie; Toxicita; Mechanismus toxického účinku.

Strychnine – History and Today

Summary

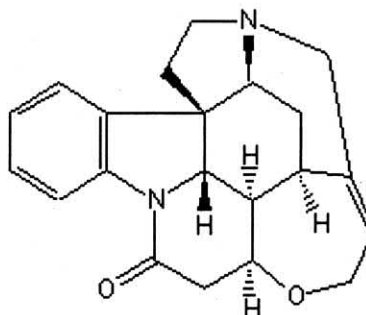
Strychnine is a poisonous indole alkaloid which was first identified in plants of the Strychnos genus and Loganiaceae family. It is an extremely toxic compound. Strychnine is rapidly absorbed from the gastrointestinal and respiratory tracts and causes failure of the central nervous system and induces seizures. The principal symptom is strong convulsions, sometimes beginning within a few minutes of ingestion and it may be fatal. Any sound or movement may elicit seizure activity. Other symptoms include: muscular cramps (especially in the neck and back), joint stiffness, muscle twitching, restlessness, headache, severe blood-oxygen deficiency in body tissues and cyanosis. Kidney failure may occur as a secondary effect of central nervous system toxicity. Death often occurs due to respiratory arrest. Strychnine is a substantial component of arrow curare poison.

Key words: Strychnine; History; Toxicity; Toxic action mechanism.

Úvod

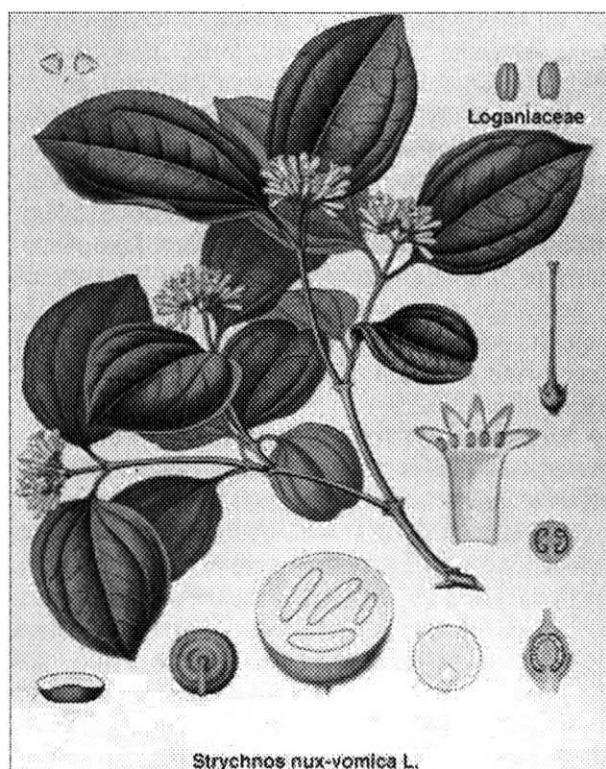
Strychnin je mimořádně jedovatá zásaditá chemická látka tvořící stabilní soli s minerálními kyselinami, např. sírovou nebo dusičnou. Je to terpenický alkaloid s kondenzovaným indolovým jádrem (obr. 1) a spolu se svým dimethoxy-derivátem brucinem se nalézá v semenech kulčiby dávivé (*Strychnos nux-vomica*) (obr. 2), známých pod označením „dávivé ořechy“. Tvoří bezbarvé, ve vodě téměř nerozpustné, ale v etanolu a chloroformu snadno rozpustné romboické krystaly o b. t. 290 °C. Má velmi hořkou chuť.

Rod kulčiba (*Strychnos*) patří do čeledi rostlin kulčibovitých (*Loganiaceae*). Jsou to stálezelené stromy, keře nebo liány a jsou domovem v tropických oblastech celého světa. Je známa více než stovka druhů tohoto rodu. Rostliny mají vstřícné jednoduché celokrajné listy s krátkým řapíkem, malé oboupohlavné, obvykle bílé nebo nažloutlé květy v



Obr. 1: Chemický strukturní vzorec strychninu

koncových nebo bočních latkách a plodem je obvykle bobule s více semeny. Semena některých druhů obsahují strychnin spolu s méně jedovatým brucinem, ale další jedovaté alkaloidy jsou obsaženy také v kůře a ostatních částech rostlin.



Obr. 2: Kulčiba dávivá (*Strychnos nux-vomica*), zdroj strychninu

Kulčiby

Jedovatými semeny vyniká zejména kulčiba dávivá (*Strychnos nux-vomica* L.), domácí v tropických lesích Přední a Zadní Indie. Je to strom dorůstající výšky až 10 metrů, s krátkými řapíkatými listy a zelenavě bílými květy připomínajícími brčál. Plodem je nažloutlá bobule s tvrdým oploďím podobná malému pomeranči. Uvnitř v rosolovité dužnině je uloženo obvykle 5 až 8 zelenošedých okrouhlých zploštělých semen o velikosti 15 až 20 mm. Po usušení jsou semena prohnutá a tvrdá a jsou známa jako droga pod názvem *Strichni semen*. Semena obsahují četné idolové alkaloidy v množství kolem 3 %, výrazně hořké chuti, takže náhodná otrava je velmi vzácná. Jejich hlavním alkaloidem je strychnin spolu s brucinem a dále pak alfa a beta-kolubrin. Droga měla dříve své oficiální místo v řadě evropských lékopisů a široké uplatnění v humánní medicíně. Užívala se ve formě tinktury nebo extraktu jako součást léků proti nechutenství, jako tonika a roborancia. Čistý, z drogy izolovaný strychnin se používal jen výjimečně, zejména ve formě injekcí při akutních poruchách krevního oběhu, při žaludečních křečích, jako protišoková terapie a jako antidotum při otravách barbituráty.

Z dalších jedovatých druhů rodu kulčiba jsou pro svou jedovatost významné druhy *S. Golei* Planch.

z povodí Orinoka, *S. castelnaei* Wedd. z povodí horní Amazonky, *S. toxifera* Schomb. Ex Benth. (kulčiba smrtonosná) z tropických pralesů Jižní Ameriky, *S. Crevauxii* Planch., *S. cogens* Benth. a *S. Schomburgkii* Kl. z Guayany nebo *S. Tieute* Lesch z Jávy či *S. Ignatii* Berg. z Filipín. Existují ale také nejedovaté druhy, jako např. *S. innocua* Delile (kulčiba neškodná) nebo *S. spinosa* Lam. (kulčiba trnitá).

Kurare

Jako kurare je označován šípový jed jihoamerických indiánů vyráběný z různých druhů kulčib, zejména *S. toxifera* a *S. castelnaei*. Užívání šípových jedů je velmi rozšířenou praktikou lovu v celé tropické oblasti (2). Šípové jedy rostlinného původu se připravují extrakcí z rozmělněné drogy nebo jejich směsi horkou vodou, následnou hrubou filtrací a zahuštěním filtrátu. Získaný koncentrát má většinou polotuhou konzistenci a nanáší se na hroty šípů nebo i kopí. Kurare je snad nejznámějším šípovým jodem. Pochází ze severozápadní části Jižní Ameriky a připravuje se z kůry různých druhů kulčib. Geograficky lze užívání jedu kurare definovat jako oblast brazilské, kolumbijské, peruánské a ecuadorské Amazonie a část povodí Orinoka na území Venezuely (12).

Kurare připravované z kulčib obsahuje řadu toxických alkaloidů, ale jedním z nejvýznamnějších je právě strychnin. Šípové jedy tohoto druhu jsou známy také z oblasti Indonésie a Malajsie, kde je zdrojem pro jejich přípravu zejména kůra druhu *S. tieute* Lasch (též *Antiaris toxicaria*). Na Jávě se ze šťávy tohoto stromu, známého jako upasový strom, připravuje pověstný šípový jed *upas radja* nebo *upas tieuté tjetje*, známý také jako antiarin. O jedovatosti tohoto stromu, známého rovněž pod latinským názvem *Antiaris toxicaria*, panovaly a dodnes panují neuvěřitelné pověsti. Vždyť v **Oxford English Dictionary** je upasový strom popisován jako „... a fabulous tree alleged to have existed in Java with properties so poisonous as to destroy all animal and vegetable life to a distance of fifteen or sixteen miles around it.“

(<http://216.239.37.100/search?q=cache:1o9ualtm-soIC:65.107.211.206/carlyle/hudson/upas.html+upas+tree&hl=en&ie=UTF-8>).

Ruského básníka Alexandra Puškina inspirovaly pověsti o hrůzostrašném stromě upas natolik, že o něm dokonce napsal báseň (viz <http://ruslit.virtuallave.net/pushkin/upasengl.html>).

Zajímavou historií má kulčiba Ignácova (*S. Ignatii*). Tato kulčiba je domácí na Filipínách a její objev je spojen s brněnským rodákem, lékárníkem, botanikem a misionářem Josefem Jiřím Kammelem (166–1706):

viz <http://216.239.35.100/search?q=cache:7Hs4dE8ydY8C:www.kamelien.de/magazin/nr02/kamel.htm+Kammel+%2B+joseph+%2B+georg&hl=en&ie=UTF-8>. Ten se s ní seznámil při svém pobytu na Filipínách na ostrově Luzon. Linné jej nazval k poctě Ignáce z Loyoly, zakladatele jezuitského řádu, jehož byl Kammel členem, *Ignatia amara* L., ale Bergius jej později přejmenoval na *S. Ignatii*. Kulčiba Ignácova je liána a její nepravidelně vejcovitá šedočerná semena připomínající boby jsou využívána k izolaci strychninu. Dříve byly pod názvem „boby sv. Ignacia“ (fabae S. Ignatii) používány proti padoucnici.

Strychnin v medicíně

Kulčiby vstoupily do evropské medicíny v 15. století, ale kurare se zde začalo používat až po roce 1800, a to zásluhou německého přírodovědce a cestovatele Alexandra Humboldta (1769–1859). Farmakologické účinky strychninu studoval francouzský lékař François Magendie (1783–1855), profesor anatomie a fyziologie na lékařské fakultě v Paříži. Bývá označován za otce experimentální fyziologie a experimentální farmakologie, protože vedle strychninu studoval také účinky morfinu, chininu, emetinu a dalších alkaloidů v pokusech na zvířatech. V minulosti byl strychnin součástí četných léčivých přípravků, ale jeho dnešní terapeutický význam je zanedbatelný. Stále je však využíván jako experimentální látka umožňující zkoumání fyziologie a farmakologie nervového systému. Bylo také referováno, že strychnin je v malém množství (až 8 mg) přidáván do tablet extáze:

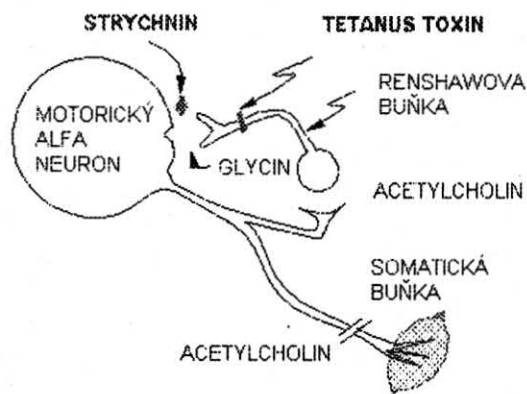
<http://www.extc.cz/stranky/strychnin.htm>. V některých zemích je také dosud využíván jako účinné pesticidum (5). Je používán do návnad určených pro odstraňování nežádoucích zvířat, zejména psů (3).

Akutní otrava strychninem

Strychnin se velmi dobře vstřebává z gastrointestinálního i respiračního traktu i z podkoží, proto se příznaky otravy strychninem dostávají velmi rychle. U vysokých dávek během několika minut. Nejprve je to neklid, svalová ztuhlost obličejových a šíjových svalů a zvýšená citlivost na světelné, sluchové a čichové podněty. Tyto symptomy jsou později vystřídány záchvaty křečí a jsou doprovázeny smrtelnou úzkostí (7). Strychnin je typický křečový jed. Napadá převodní buňky v zadních kořenech míchy a umožňuje rozsáhlé rozšíření podráždění. Malé dávky zvyšují míšní reflexy, vyšší dávky pak dráždí centra v prodloužené míše a i nepatrné

impulsy vedou k rychle se šířícím záchvatům nekoordinovaných reflexních křečí. Velké dávky způsobují ochrnutí centrálního nervstva. Nejprve ochrnutí žvýkací svaly, pak okohybné svaly, svaly končetin, mezižeberní svaly a bránice. Z ostatních symptomů je možno pozorovat svalové křeče šíje a zad, ztuhlost kloubů, cukání svalů, neklid, bolest hlavy, nedostatek kyslíku ve tkáních a cyanózu. Jako sekundární příčina otravy centrálního nervového systému a nedostatečného sycení tkání kyslíkem se může objevit poškození ledvin. Vědomí zůstává plně zachováno po celou dobu intoxikace a oběť umírá zadušením (11).

Strychninové křeče se dostávají v periodách a záchvat trvá obvykle 1 až 2 minuty. Během křečí dochází k zástavě dechu a křečovitému a velmi bolestivému stažení svalů. Po záchvatu dochází ke krátkodobému uvolnění svalstva, ale jakýkoli nepříjemný podnět může vyvolat další záchvat křečí. Záchvaty se opakují s větší a větší intenzitou. Smrt nastává zpravidla v záchvatu udušením nebo obrnou dýchacího centra, případně toxickou obrnou srdce. Kritický bývá obvykle třetí záchvat (13). Smrtelná dávka strychninu pro člověka je odhadována na 5 až 10 mg. Jsou popsány případy úmrtí po dávce kolem 15 mg, kdy ke smrti dochází 10 až 30 minut po požití jedu (1, 4, 6, 9). Terapie intoxikací je založena na podávání diazepamů, pentobarbitalu a pancuroniumu spolu se zajištěním dostatečného sycení tkání kyslíkem (7).



Obr. 3: Schéma mechanismu účinku strychninu na buněčné úrovni

Mechanismus toxického účinku strychninu

I když farmakologický a toxický účinek strychninu je zřejmě multifunkční, za hlavní mechanismus jeho účinku je považováno ovlivnění účinku glycinu na úrovni NMDA receptorů, kde glycin působí jako

koagonista excitačních glutamátových receptorů typu NMDA (8). Strychnin působí podobně jako tetanus toxin, ale zatímco ten inhibuje uvolňování glycinu z presynaptické oblasti, strychnin blokuje vazebná místa pro tento neuromediátor (obr. 3). Blokáda glycinových receptorů v míše vyvolá hyperstimulaci inhibičních neuronů, konvulze a smrt. Fyziologicky významný je ale také účinek strychninu na úrovni acetylcholinových receptorů (10).

Závěr

Strychnin je významnou toxickou látkou se specifickým mechanismem toxického účinku, který spočívá v blokádě glycinové neurotransmise v centrálním nervovém systému. Je to typický křečový jed a je součástí šípového jedu kurare. V minulosti byl častou součástí různých léků, dnes se již v humánní medicíně využívá jen málo, stále je však v některých zemích používán jako účinné pesticidum. Toxická dávka pro člověka je 5 až 10 mg.

Literatura

1. BENOMRAN, FA. – HENRY, JD. Homicide by strychnine poisoning. *Med. Sci. Law*, 1996, vol. 36, p. 271–273.
2. BISSET, NG. War and hunting poisons of the New World. Part 1. Notes on the early history of curare. *J. Ethnopharmacol.*, 1992, vol. 36, p. 1–26.
3. CALZETTA, L., et al. Incidence of intentional poisoning of dogs in the Abruzzo region of Italy. *Vet. Hum. Toxicol.*, 2002, vol. 44, p. 111–113.
4. FLOOD, RG. Strychnine poisoning. *Pediatr. Emerg. Care*, 1999, vol. 15, p. 286–287.
5. HARRY, P. Pesticide poisoning. [Article in French] *Rev. Prat.*, 2000, vol. 50, p. 372–376.
6. HEISER, JM., et al. Massive strychnine intoxication: serial blood levels in a fatal case. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.*, 1992, vol. 30, p. 269–283.
7. PALATNICK, W., et al. Toxicokinetics of acute strychnine poisoning. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.*, 1997, vol. 35, p. 617–620.
8. RASMUSSEN, H., et al. Strychnine-blocked glycine receptor is removed from synapses by a shift in insertion/degradation equilibrium. *Mol. Cell. Neurosci.*, 2002, vol. 19, p. 201–215.
9. RYAN, CJ. – ANDERSON, J. Case 12-2001: Strychnine poisoning. *N. Engl. J. Med.*, 2001, vol. 345, p. 1577, Comment on: *N. Engl. J. Med.*, 2001, vol. 344, p. 1232–1239.
10. SLATER, NT. – CARPENTER, DO. Strychnine blockade of excitatory acetylcholine responses is not voltage dependent. *Biophys. J.*, 1982, vol. 37, p. 308a.
11. SMITH, BA. Strychnine poisoning. *J. Emerg. Med.*, 1990, vol. 8, p. 321–325, Erratum in: *J. Emerg. Med.*, 1991, vol. 9, p. 555.
12. ŠITA, F. *Přehled tropické farmakoethnografie*. Hradec Králové, Svaz pro ochranu přírody a krajiny TIS, 1975.
13. TEITELBAUM, DT. – OTT, JE. Acute strychnine intoxication. *Clin. Toxicol.*, 1970, vol. 3, p. 267–273.

Korespondence: Prof. RNDr. Jiří Patočka, DrSc.
Katedra toxikologie
Vojenská lékařská akademie J. E. Purkyně
Třebešská 1575
500 01 Hradec Králové
e-mail: patocka@pmfhk.cz

Do redakce došlo 16. 9. 2002