

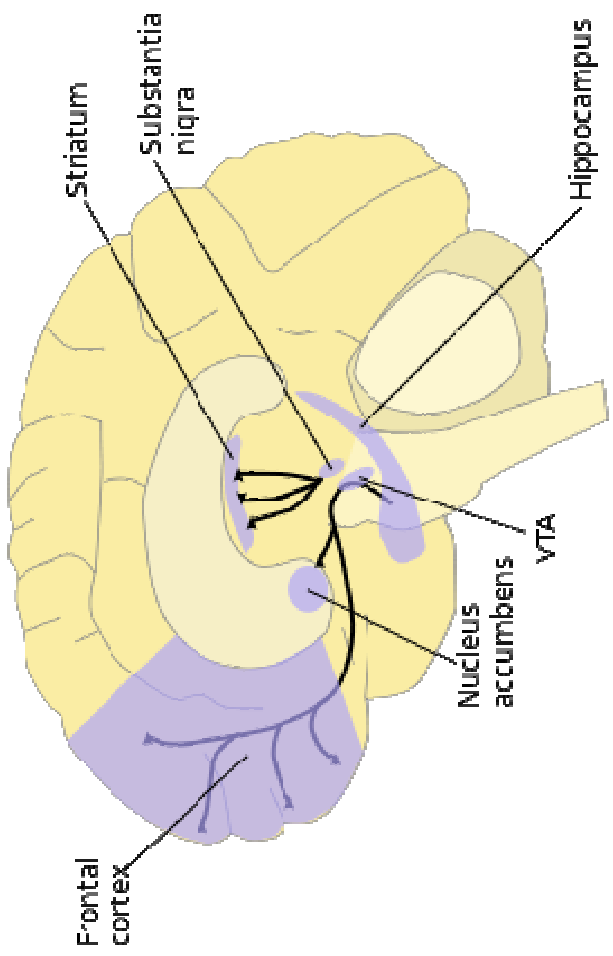
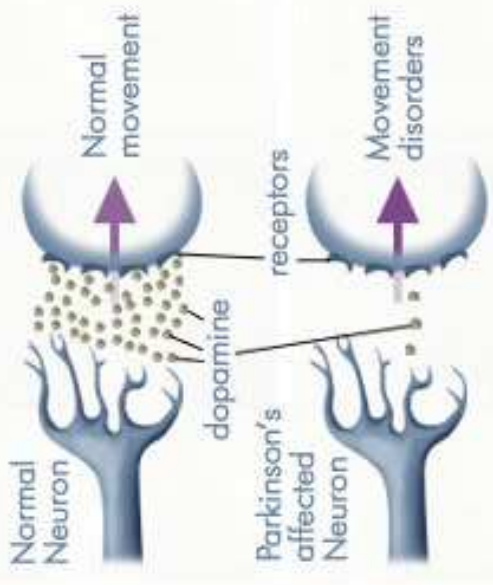
**M U N I
M E D**

Parkinsonova nemoc a parkinsonismus
Choreatické dyskineze
Spastické stavy
Myasthenia gravis
Ménièreova choroba

MUNI
MED

Parkinsonova nemoc

Dopamine levels in a normal and a Parkinson's affected neuron.



Mechanismus účinku	Léčiva	Nežádoucí účinky	Poznámky
prekurzor dopaminu	levodopa	Metabolismus-periferie: zvracení, průjmy, vředy, hypertenze, tachykardie CNS: bludy, agresivita, psychóza, „on-off“ stavy, dyskineze Wearing-off efekt	nejnižší možná dávka a kombinace s iDOPAdekarboxylázy: karbidopa, benserazid
dopaminergní agonisté	pergolid bromokryptin pramipexol rotigotin apomorfin	nevolnost, zvracení, somnolence, fibrotické změny plic, srdečních chlopní, psychózy méně NÚ, kompulzivní chování zvracení , arytmie, hypotenze	menší selektivita k D2 lék 1. volby pro mladší 70 let pro zvládnání „off“ stavů
inhibitory MAO B	selegilin rasagilin	excitace, anxieta, insomnie	metabolizován na amfetamin
inhibitory COMT* <small>*COMT = katechol-O-methyltransferáza</small>	entakapon tolkapon	zvyšuje riziko dyskinezií hepatotoxicita	
blok NMDA, dopamierní efekt?	amantadin	hypotenze, insomnie, halucinace	méně účinný než levodopa
cholinolytika	orfenadrin procyklidin	xerostomie, zácpa, retence moči, rozm. vidění	redukce EPS po antipsychotických

Polékové extrapyramidové syndromy

Polékové extrapyramidové sy

- dystonie, akatizie, tarditivní dyskineze (chorea v obličeji)
- parkinsonismus (hypokineticko-hypertonický syndrom)
- Abnormální reakce dopaminergního systému
 - Nerovnováha DA a ACh v CNS → Neurologické onemocnění/ farmakoterapie
 - Up-regulace D-receptorů v bazálních gangliích
- a) **klasická antipsychotika (neuroleptika)** – chlorpromazin, haloperidol... až 20 % pacientů !
- b) H₁-antihistaminika 1. generace – thiethylperazin, prometazin
- c) prokinetika – metoklopramid
- d) starší antihypertenziva – reserpin, α -methyldopa
- e) antivertiginóza – cinnarizin, flunarizin
- f) antiepileptika – fenytoin, karbamazepin
- g) antidepresiva – tricyklická AD, trazodon
- h) centrální myorelaxans baklofen

Polékové extrapyramidové sy - farmakoterapie

- Přejchod na bezpečnější léčivo
 - +
 - Dystonie, akatizie → i.v., p.o. anticholinergika
 - Tarditivní dyskineze → ev. i.m. botulotoxin
 - Iatrogenní parkinsonismus → antiparkinsonika
- Benzodiazepiny p.o., i.v. – celkové zklidnění
 - Posilují tlumivou GABAergní transmissi

MUNI
MED

Choreatické dyskineze

Choreatické dyskineze

neovladatelné, rychlé, nepravidelné svalové pohyby

Příčiny:

- Huntingtonova chorea (dědičné neurodeg. onemocnění)
- vaskulární chorea (ischémie bazálních ganglií)
- *chorea minor* (autoimunitní onemocnění)

Farmakoterapie:

- *Antipsychotika* – klasická (haloperidol) a atypická (risperidon)
 - riziko extrapyramidových příznaků
- Reserpin, tetrabenazin – ↓ hladiny dopaminu v CNS
 - riziko extrapyramidových příznaků, deprese, hypotenze
- *Benzodiazepiny* (klonazepam)
- Amantadin

MUNI
MED

Spastické stavy

Spastické stavy



Vznik následkem neurogenního postižení pohybového systému

a) *periferní motoneuron* – ↓ svalového tonu, síly, postupná atrofie kosterní svaloviny, dlouhých kostí i kůže

- *poliomyelitis anterior acuta*
- Charcotův-Marieův-Toothův syndrom

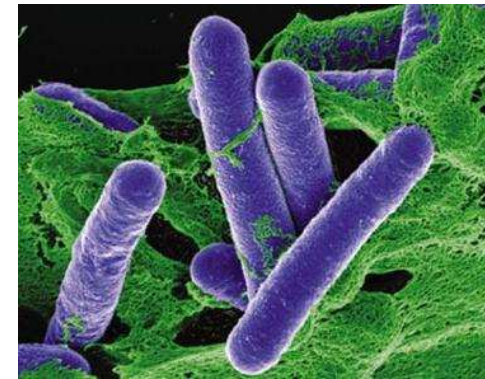
b) *centrální motoneuron* – ↑ svalového tonu, svalové kontraktury, omezení hybnosti kloubů, luxace, svalová hypertrofie → atrofie, deformity dlouhých kostí

- dětská mozková obrna (DMO)

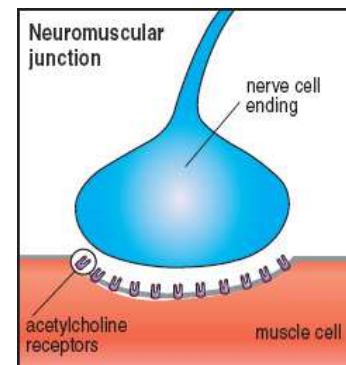
Farmakoterapie je adjuvantním postupem – zlepšuje výsledky fyzioterapeutických zásahů a umožňuje je provést!

Lokální terapie

Botulotoxin A



- polypeptid, *Clostridium botulinum*
- **MÚ**: nevratná inhibice vylučování acetylcholinu do nervosvalové ploténky
- i.m. do postižených svalů
- **periferní myorelaxans** odstraňuje bolesti spojené se spasmy
- umožňuje svalům dále růst – dětské pacienti +++
- opakované podání, ale účinek 1 injekce až 12 měs.
- postupná renervence svalu (vznik nové NM ploténky)



Systemová terapie – centrální myorelaxancia

- **BAKLOFEN**
- **MÚ:** GABA_B agonista – napodobuje účinky GABA – inhibuje glutamát a aspartát
- **NÚ:** ospalost, vertigo, zmatenost, hypotenze; sval. slabost
- Postupně vzniká **tolerance** – nutnost vyšších dávek
- **Intrathekální podání** – s.c. pumpa, katetr zavedený do subarachnoideálního prostoru = nižší dávky X p.o.

AGONISTÉ α_2 -RECEPTORŮ

- **MÚ:** snížení vylučování neurotransmiterů do synapse – v míše blokuje uvolňování excitačních AMK
- **NÚ:** sedace, sucho v ústech, bradykardie a hypotenze
- **tizanidin, klonidin**

BENZODIAZEPINY – klonazepam, tetrazepam, diazepam

Systemová terapie

- **dantrolen**
- **gabapentin, lamotrigin** – pův. antiepileptika, posilují GABAergní transmissi v CNS
- **riluzol** – inhibitor glutamátergní transmise, u AL sklerozy

Kanabinoidy

- Směs THC a **kanabidiolu** (orálního sprej) – sclerosis multiplex
- **MÚ: CB₁ a CB₂** ➡ snižují transmissi excitačních AMK
- Dobrá účinnost asi u 30-40 % pacientů
- **NÚ:** psychické (změny nálady, deprese, kognitivní poruchy, změny chuti k jídlu), GIT obtíže, poruchy rovnováhy, ospalost
- U mladých ↑↑↑ **riziko rozvoje schizofrenie a psychóz**



M U N I
M E D

Myasthenia gravis

<https://www.youtube.com/watch?v=bYGxGdu9MsQ>

Myasthenia gravis



- Autoimunitní onemocnění –protilátky proti N_M receptorům nervosvalových plotének (ženy > muži)
- kolísající svalové slabosti, snadná unavitelnost
- zhoršení odpoledne, večer, po zátěži
- 1. příznaky: **okohybné svaly** (padání a nedovírání víček)
- progrese: obličejové svaly (oploštění mimiky), **svaly hlavy a krku** (poruchy kousání potravy, polykání, artikulace slov, klesání hlavy)
- závažná progrese: tzv. **myasthenická krize** – dýchací svaly
- Léčiva, která mohou navodit MG: interferon α
- Léčiva zhoršující MG: aminoglykosidy, chinidin, chinin, chlorochin, i.v. Mg^{2+}

Symptomatická terapie MG

- Cholinomimetika – **inhibitory acetylcholinesterázy**
= ↑ množství ACh v synaptické štěrbině
 - **pyridostigmin** – p.o. 2-4x denně
 - **neostigmin** – krátkodobě působící, před a při zátěži
 - **ambedonium** – N⁺, nemá centrální NÚ
- **NÚ**: aktivace receptorů pro ACh = cholinergní účinky
 - a) **muskarinové** (slinění, pocení, slzení, mióza, nauzea, průjem, křeče v břiše, bronchospasmus, zmatenost, neklid)
 - b) **nikotinové** (svalové křeče, fascikulace)
 - c) kumulace → **cholinergní krize** = depolarizační blokáda vegetativních ganglií a nervosvalových plotének
- generalizovaná svalová slabost, život ohrožující stav
- terapie: umělá plicní ventilace + i.v. atropin

Kauzální terapie MG

- Příčinou je autoimunitní zvrát → **imunosupresiva**
- Potlačí množství B buněk, které produkují protilátky
- **NÚ**: nespecifický účinek = potlačení celkové imunity – sklon k infekcím, riziko sepse, riziko vzniku nádorových onem.

- **Glukokortikoidy** (prednison, prednisolon, methylprednisolon)
 - Postupná titrace dávky, podává se nejnižší účinná dávka
 - Dlouhodobá terapie, typické NÚ (žaludek, tuk, diabetes)
- **Azathioprin** – zastavuje buněčné dělení lymfocytů
 - Kombinace s GKK umožňuje snížení dávky GKK

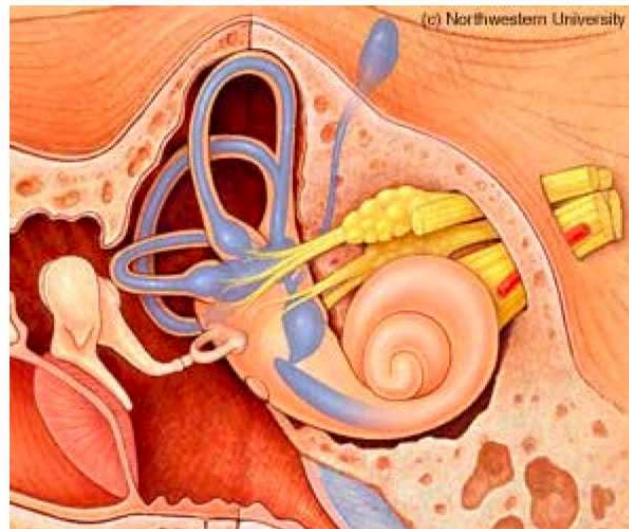
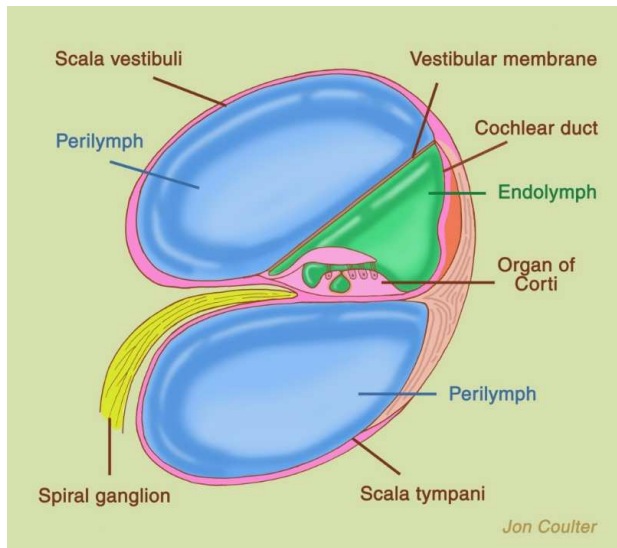
- Další imunosupresiva: cyklosporin A, cyklofosfamid, metotrexát

**MUNI
MED**

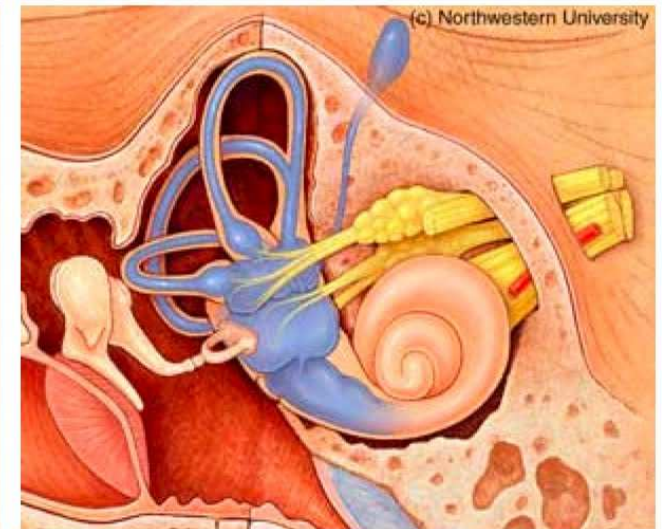
Ménièrova choroba

Meniérova choroba

- Onemocnění vnitřního ucha – **endolymfatický hydrops** = hromadění endolymfy v systému kochleárního duktu
- Poruchy rovnováhy, závratě, nystagmus, tinitus, nedoslýchavost



a normal inner ear



inner ear with Meniere's Disease

Profylaktická farmakoterapie

BETAHISTIN

- **MÚ:** antagonistá H_3 receptorů
 - v CNS, tzv. autoreceptory
- zlepšuje mikrocirkulaci ve vnitřním uchu vazodilatací kapilár
- podává se p.o.



CINNARIZIN

- **MÚ:** antagonistá H_1 receptorů, vazodilatans - blokátor Ca^{2+} kanálů
- antivertiginózní a profylaktický účinek
- podává se p.o.

Profylaktická farmakoterapie

Cerebrální vazodilatancia a reologika

- Zlepšují prokrvení CNS, zlepšují průtok cévami
- Některé působí mírně antitromboticky nebo antioxidačně
- Podávají se p.o., pro akutní stavy i.v.
- Standardizovaný extrakt z jinanu dvoulaločnatého (*Ginkgo biloba*)
- Vinpocetin
- Pentoxifylin



Další profylaktika

- Glukokortikoidy, diuretika – antiedematózní účinek

Antivertiginóza

- V terapii akutního záchvatu Ménièrovy choroby
- V terapii závratí různého původu
- H_1 antihistamika 1. generace
 - thiethylperazin
 - embramin
 - moxastin
 - dimenhydrinát
- kombinace cinnarizinu s H_1 antihistaminiky
- **NÚ:** denní ospalost a spavost, poruchy pozornosti