

Parkinsonova nemoc a parkinsonismus

Choreatické dyskineze

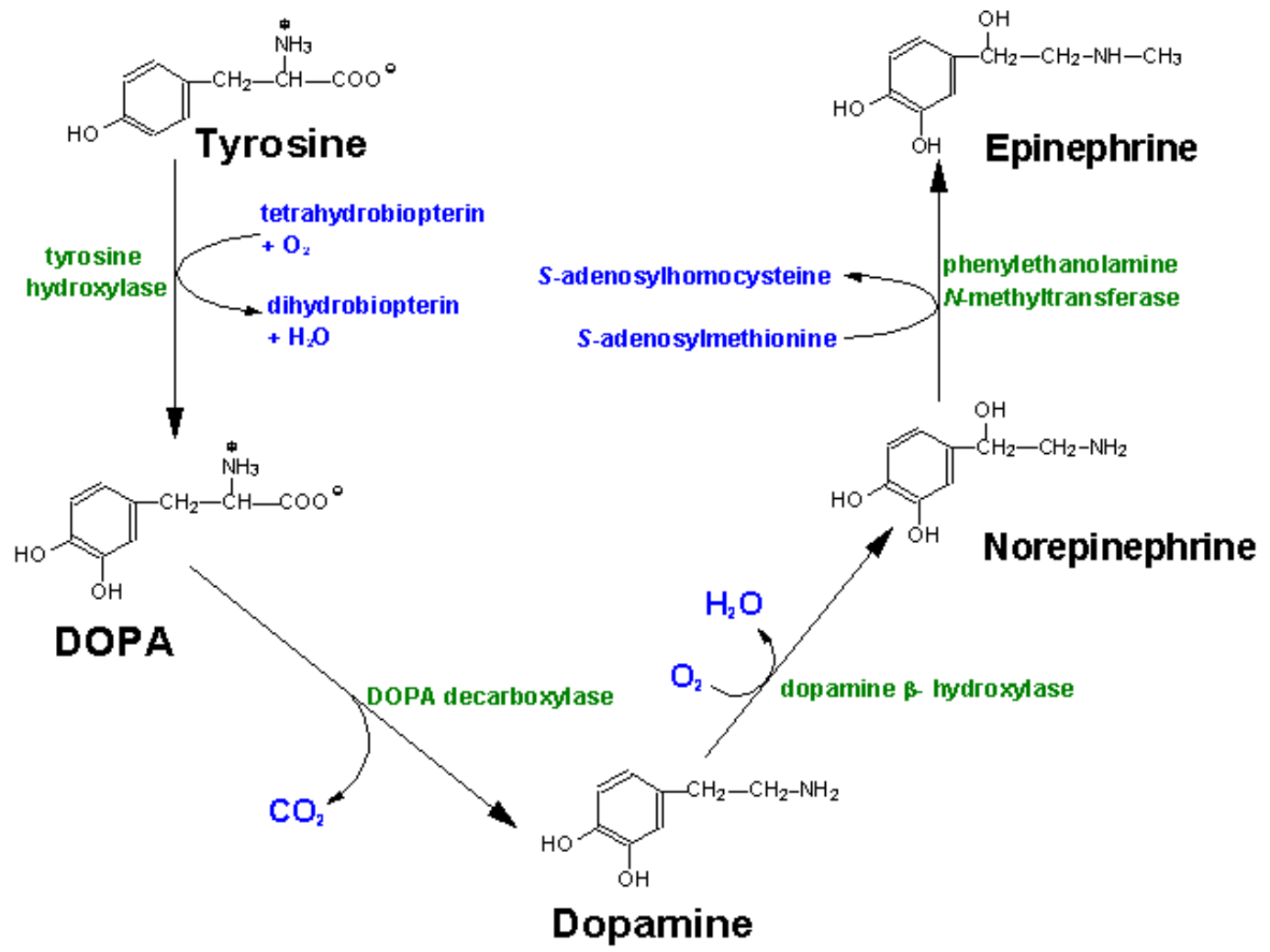
Spastické stavy

Myasthenia gravis

Ménièreova choroba

Dopamin

- 1) Syntéza a degradace – klíčové enzymy
- 2) Dopaminergní receptory
- 3) Účinky DA na periférii/CNS; přechod DA do CNS
- 4) 4 základní dopaminergní dráhy
- 5) V patofyziologii jakých stavů hraje DA důležitou roli?
- 6) Jakými mechanismy můžeme zvýšit koncentrace dopaminu v synapsi?



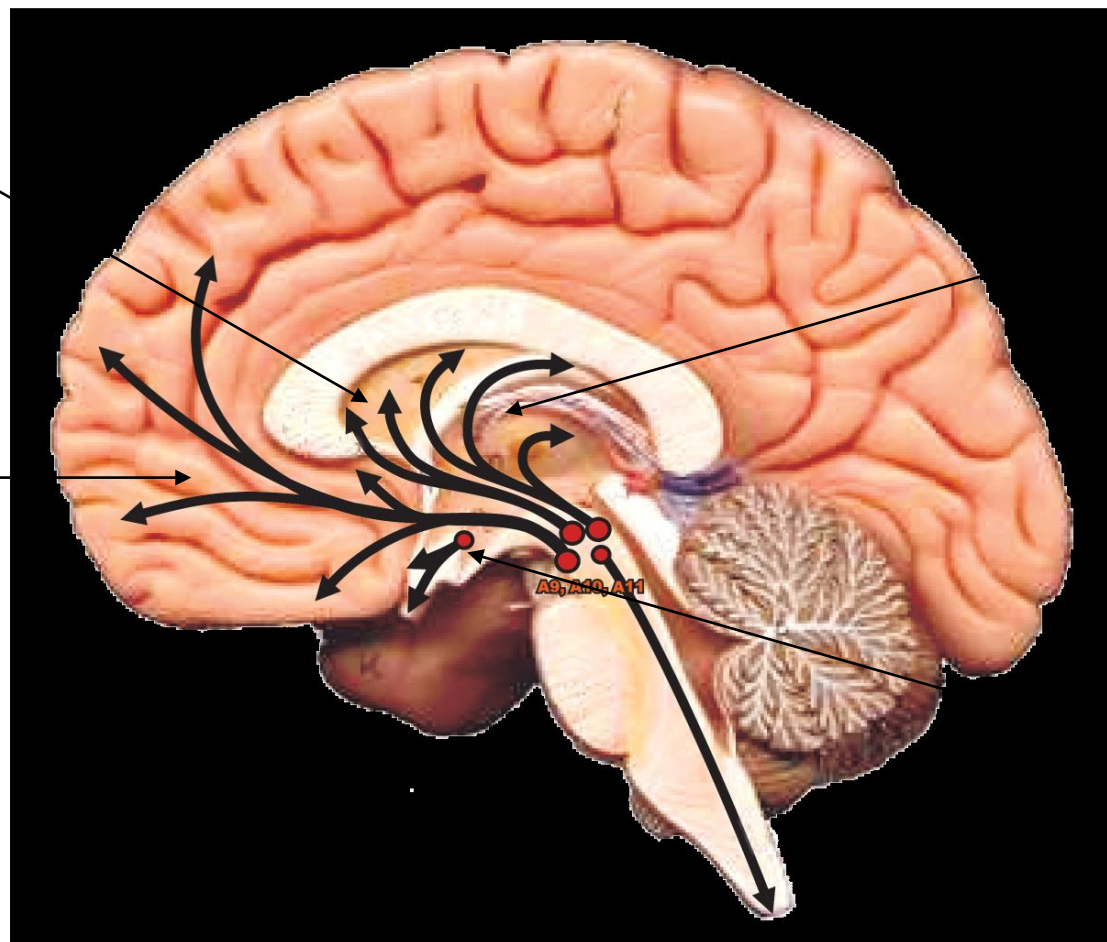
DOPAMINERGNI DRÁHY

Mezolimbická

Hyperaktivita:
pozitivní příznaky

Mezokortikální

Hypoaktivita:
negativní, kognice



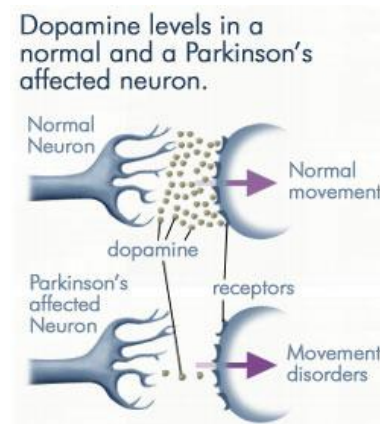
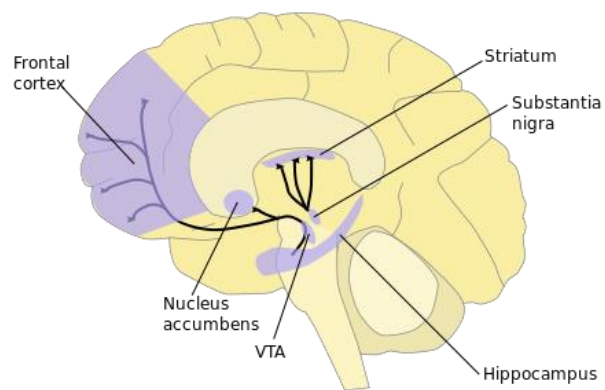
Nigrostriatální

Blokáda: EPS

Tuberoinfundibulární

Blokáda: hyperprolaktémie

Parkinsonova nemoc - antiparkinsonika



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 zvládnutí „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
- 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 → i.m. botulotoxin
 - Iatrogenní parkinsonismus → antiparkinsonika
- Benzodiazepiny p.o., i.v. – celkové zklidnění
 - Posilují GABAergní transmisi

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**

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

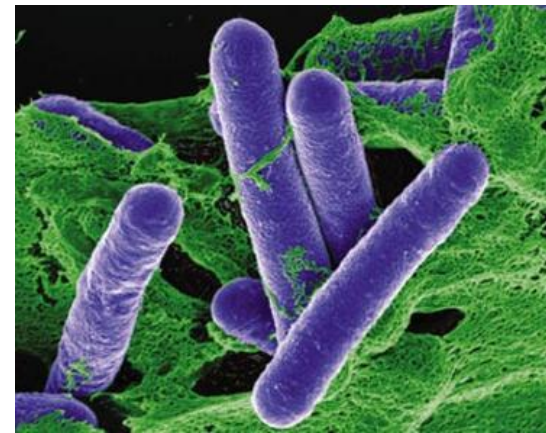
b) *centrální motoneuron* – ↑ svalového tonu, svalové kontraktury, omezení hybnosti kloubů, luxace, svalová hypertrofie → atrofie, deformity dlouhých kostí

- dětská mozková obrna (DMO)

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

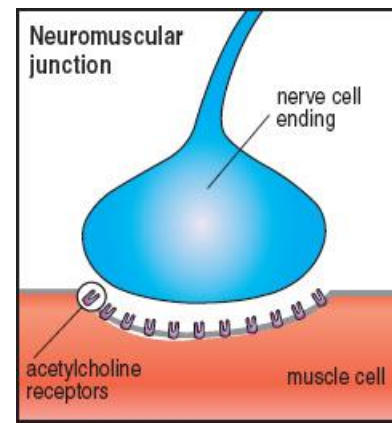
Lokální terapie

Botulotoxin A



MÚ: nevratná inhibice vylučování acetylcholinu do NM ploténky

- i.m.
- **periferní myorelaxans** odstraňuje bolesti spojené se spasmy
- umožňuje svalům dále růst – dětské pacienty +++
- opakované podání, ale účinek 1 injekce až 12 měs.
- postupná renervace svalu (vznik nové NM ploténky)



Systemová terapie – centrální myorelaxancia

BAKLOFEN

MÚ: GABA_B agonista – 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.

TIZANIDIN

MÚ: agonista α_2 - receptorů -snížení vylučování neurotransmiterů do synapse – v míše blokuje uvolňování excitačních AMK

NÚ: sedace, sucho v ústech, bradykardie a hypotenze

BENZODIAZEPINY – klonazepam, tetrazepam, diazepam

Systemová terapie

DANTROLEN

GABAPENTIN, LAMOTRIGIN – antiepileptika

RILUZOL – inhibitor glutamatergní 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

Myastenia 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. 2-4× denně
 - **neostigmin** – krátkodobě působící, před a při zátěži
- **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

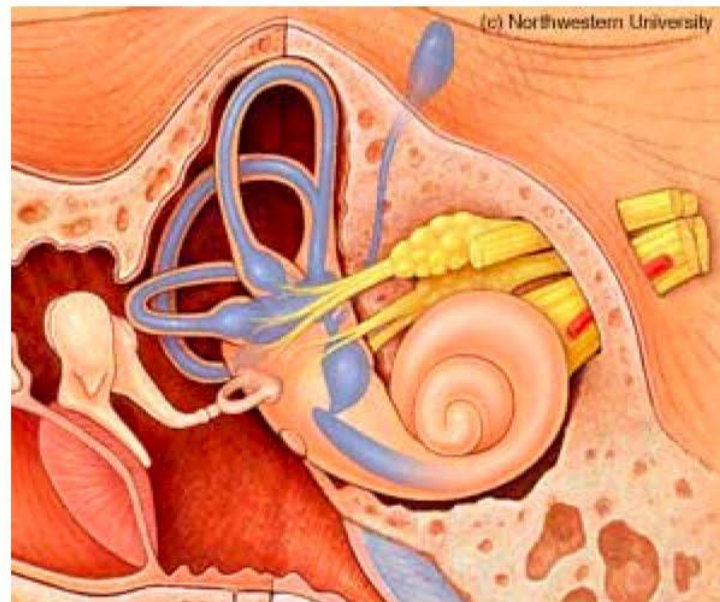
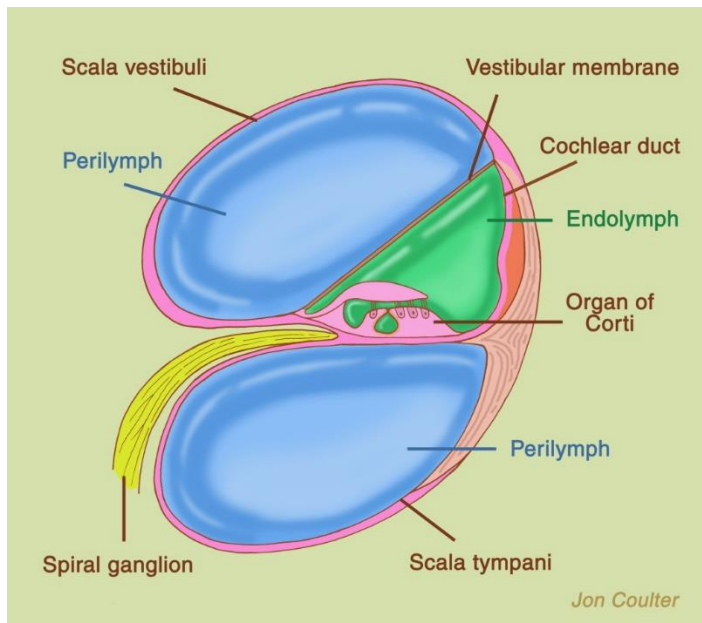
- Příčinou je autoimunitní zvrát → **imunosupresiva**
- Potlačí množství B buněk, které produkují protilátky
- **NÚ**: nespecifický účinek = potlačení celkové imunity – sklon k infekcím, riziko sepse, riziko vzniku nádorových onem.
- **Glukokortikoidy** (prednison, prednisolon, methylprednisolon)
 -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

M U N I
M E D

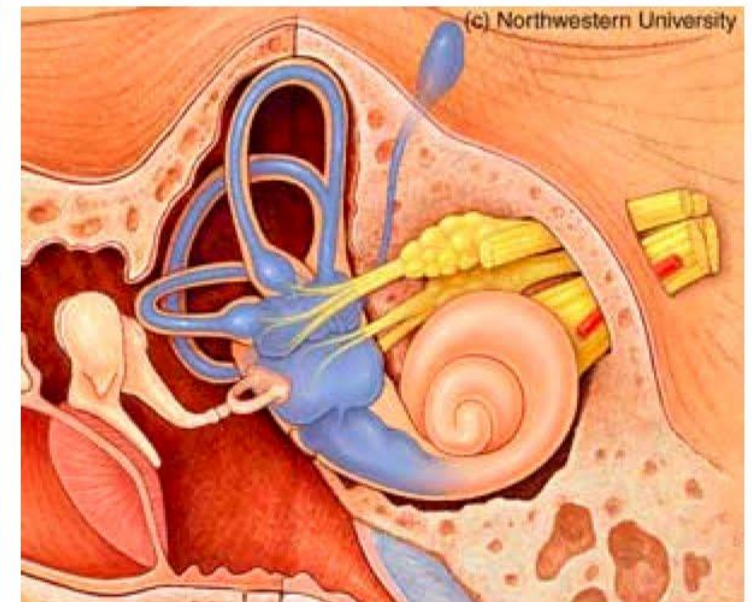
Ménièreova choroba

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
- p.o.



CINARIZIN

- **MÚ:** blokátor Ca^{2+} kanálů – inhibice hl.svalů cév (tkáňově selektivní)
- profylaxe kinetózy, migrény
- 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.
- extrakt z jinanu dvoulaločnatého (*Ginkgo biloba*)
- Vinpocetin
- Pentoxifylin



Další profylaktika

- Glukokortikoidy, diuretika – antiedematózní účinek

Antivertiginóza

- V terapii akutního záchvatu Ménièreovy choroby
- V terapii závratí různého původu

- **H₁ antihistamika 1. generace**
 - thiethylperazin
 - embramin
 - moxastin
 - dimenhydrinát
- kombinace cinnarizinu s H₁ antihistaminiky

- **NÚ:** denní ospalost a spavost, poruchy pozornosti