

LÉČIVA UŽÍVANÁ U ONEMOCNĚNÍ NEUROLOGICKÝCH A PSYCHICKÝCH

ANTIPARKINSONIKA - ANTIEPILEPTIKA -
ANTIDEPRESIVA –ANTIPSYCHOTIKA -
HYPNOSEDATIVA

ANTIPARKINSONIKA



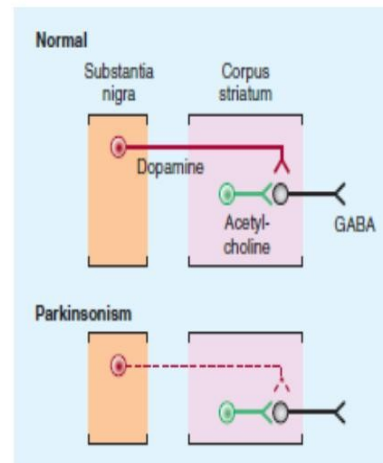
James Parkinson

1755-1824

1817 – popsal chorobu později nazývanou Parkinsonova nemoc

ANTIPARKINSONIKA

- Parkinsonova nemoc – neurologická extrapyramidová porucha způsobená neurodegenerací dopaminergních neuronů bazálních ganglií
- dochází k nerovnováze dopaminergního a cholinergního systému



ANTIPARKINSONIKA

hlavní příznaky: hypokineze, svalová rigidita, tremor (mizící jen ve spánku)

Léčiva:

1) Dopaminergní látky:

- L-dopa – prekurzor dopaminu
- bromokriptin, rotigotin - agonisté D₂ receptorů
- Apomorfin - agonisté D₂ receptorů
- ropinirol, pramipexol - agonisté D₂ receptorů
- amantadin - ↑ uvolňování D ↓ zpětné vychytávání D
- Inhibitory COMT – tolkapon, entakapon
- Inhibitory MAO-B - selegilin

2) Anticholinergní látky

- biperiden, procyklidin

Klasické příznaky Parkinsonovy choroby



DOPAMINERGNÍ LÁTKY

- L-dopa (levodopa – Isicom, Nakom) – lék volby **prekurzor dopaminu**, aktivně transportována do mozku - přeměna na dopamin

NÚ: ortostatická hypotenze, arytmie, zvracení,
psychické poruchy – neklid, úzkost, agrese

do CNS jen 1%, zbytek metabolizován na periférii
(90% stěna střeva, 9% krev a ostatní tkáně)

proto **kombinace s karbidopou nebo benserazidem**
(inhibitory dopa- dekarboxylázy)

3-7 dávek v průběhu dne, retardovaná forma – ↑ výskyt
bifázických dyskynezií

LP Stacapolo, Stalevo aj

DOPAMINERGNÍ LÁTKY

- Pramipexol – Mirapexin, Medopexol tbl
- Ropinirol – Aropilos, Requip tbl
- Rotigotin – náplasti Neupro
- Apomorfin inj., inf.

- amantadin (Viregyt-K) – antivirotikum
zvyšuje uvolňování dopaminu a snižuje zpětné vychytávání dopaminu
neužívá se dlouhodobě, **do 6 měsíců účinek vymizí**

DOPAMINERGNÍ LÁTKY

- inhibitory KOMT – **blokují biodegradaci dopaminu na periférii**
tolkapon (Tasmar - centrální i periferní účinky),
entakapon (Comtan, Comtess - periferní účinky, minimální hepatotoxicita)
- oranžová moč, jinak málo NÚ
- selektivní inhibitory MAO-B – **blokuje biodegradaci dopaminu v mozku**
selegilin (Apo-seleg, Niar) – časná fáze PN u snížené hybnosti, osoby ≤ 60 let, nekombinovat a AD

ANTICHOLINERGIKA

- Dnes velmi omezený význam, závažné NÚ – tachykardie, retence moči, rozmazané vidění, xerostomie, ↓kognitivních fcí, delirium
- **adjuvantní léčba** – pouze u mladých (↓65let), bez ↓kogni.fcí, netolerance D2 agonistů
- MU-antagonisté M rec v mozku
- anticholinergika s převahou v CNS – *biperiden* (Akineton), *procyklidin* (Kemadrin)

Algoritmus léčby PN

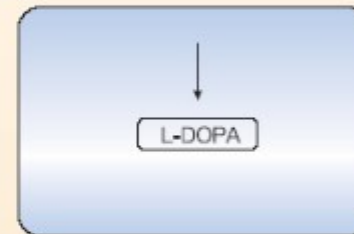
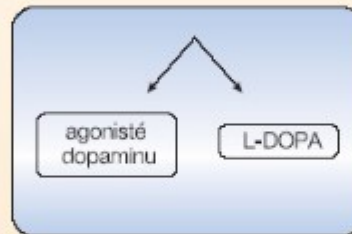
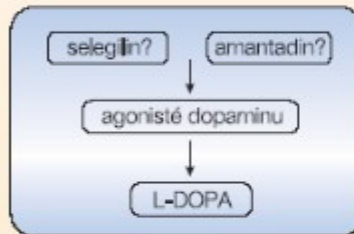
strategie léčby Parkinsonovy choroby

< 60 let kognitivně intaktní

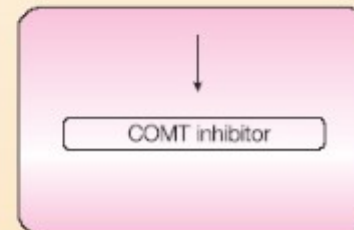
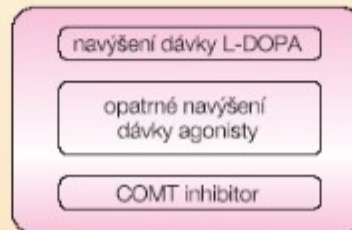
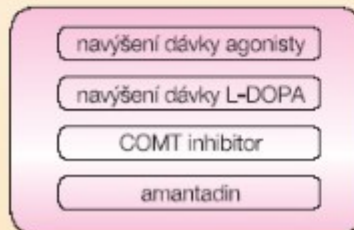
> 65 let kognitivně intaktní

jakýkoli věk
s kognitivní poruchou či prodělanou
psychotickou epizodou

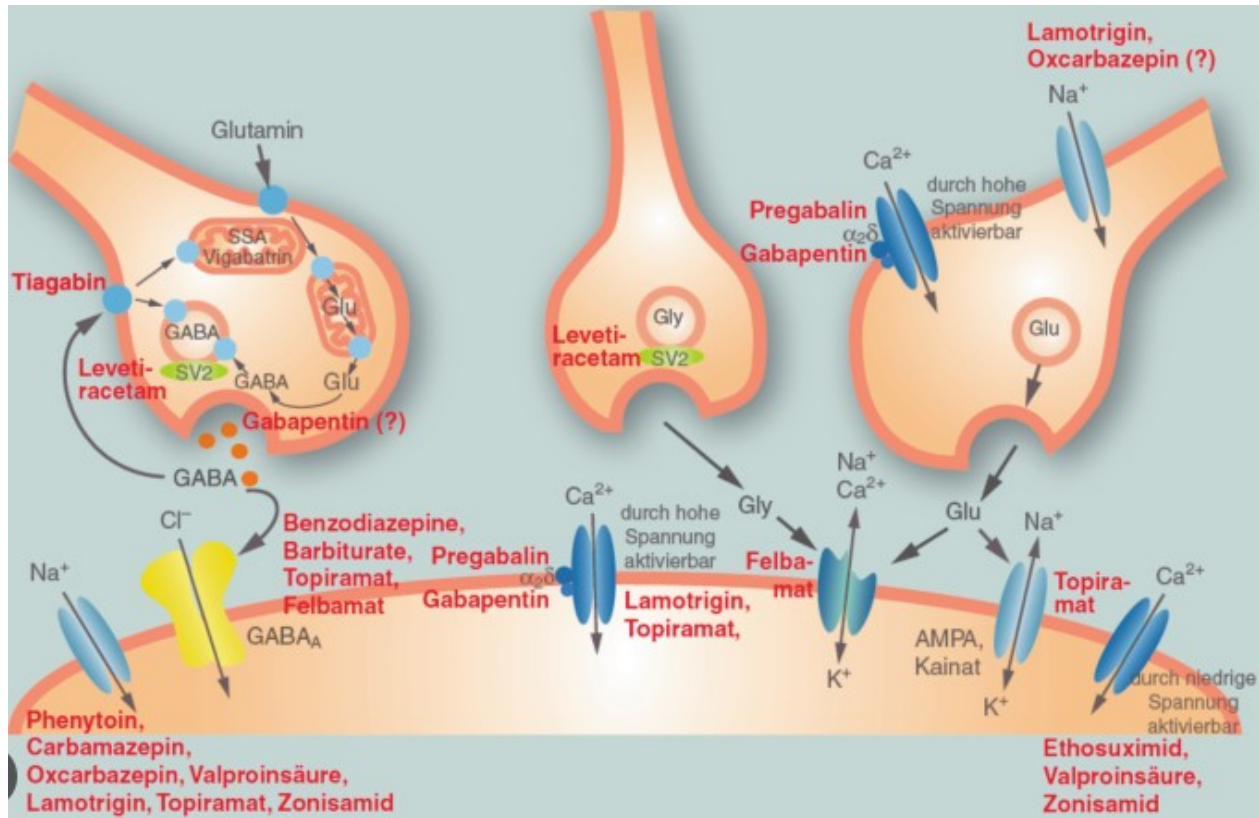
iniciální stadium



pozdní hybné komplikace – obecné možnosti léčby



ANTIEPILEPTIKA



ANTIEPILEPTIKA

- podkladem epileptického záchvatu je **přehnaně silná** synchronizovaná **aktivita** určité **skupiny neuronů**; vyskytuje se buď ložiskově (**parciální záchvaty**) nebo generalizovaně (**generalizované záchvaty**)
- **antiepileptika** jsou LČ k **symptomatické terapii** různých forem **epilepsie**, protože **zvyšují křečový práh** (snižují křečovou pohotovost neuronů)



EPILEPSIE

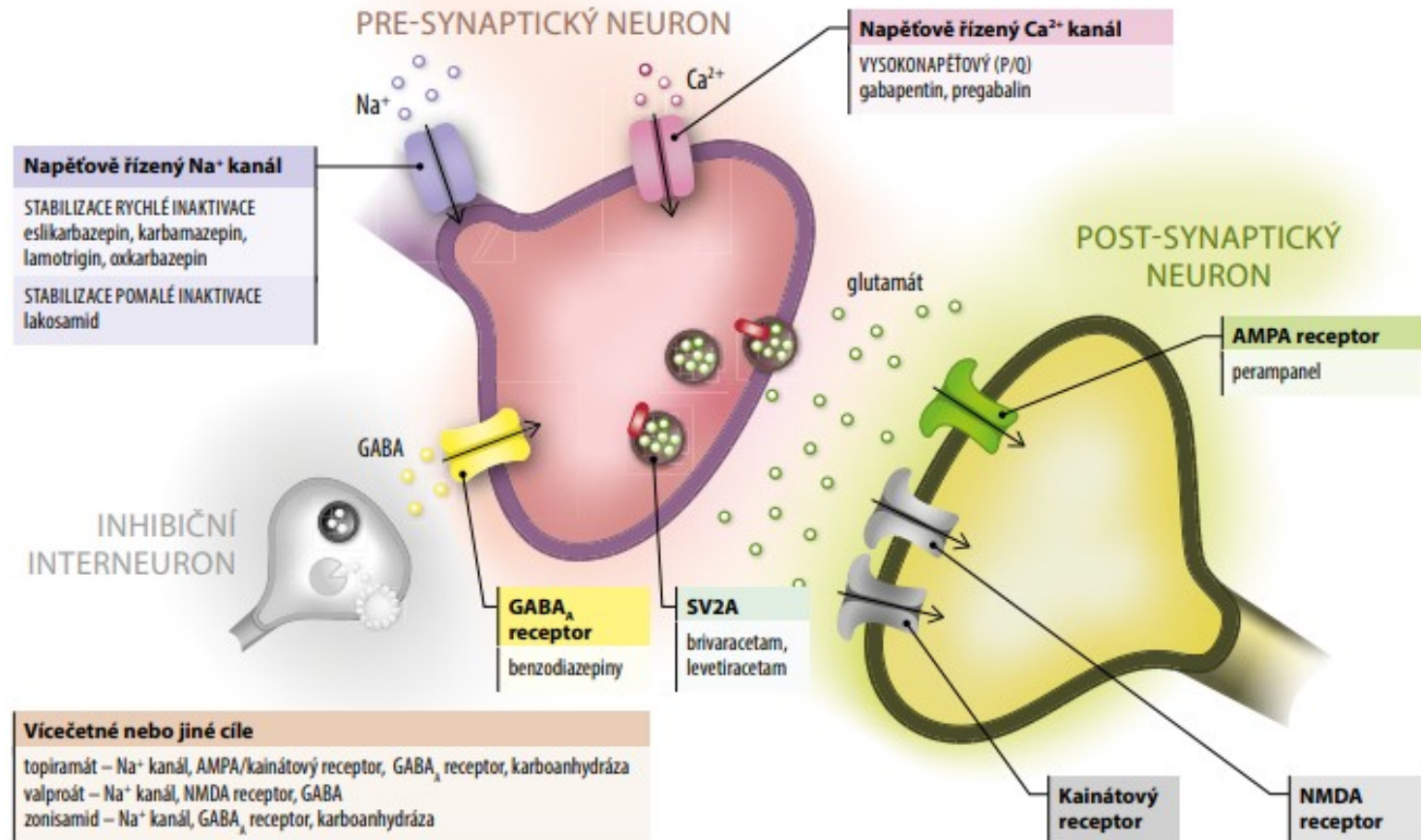
- etiologie: primární (idiopatické)
sekundární
- status epilepticus – záchvat trvající více než 30 minut nebo intermitentní záchvaty trvající více než 30 min, mezi nimiž nemocný nenabude vědomí (5 min)
- léčba: chirurgická, stimulace n. vagus, **farmakoterapie**

ANTIEPILEPTIKA

- farmakologické mechanismy antiepileptik:
 1. Léky přispívající ke stabilizaci membrán
 - vazba na napěťově řízené Na⁺ kanály
 - vazba na napěťově řízené Ca²⁺ kanály
 2. Inhibice funkce neurotransmiterů:
 - snížení degradace/reuptake GABA
 - přímá stimulace GABA receptoru
- z historického hlediska jsou antiepi řazena do 3 generací

MECHANISMY ÚČINKU ANTIEPILEPTIK

Schéma mechanismu účinku nejčastěji používaných antiepileptik



ANTIEPILEPTIKA 1.GENERACE

- *fenobarbital* 1912 (Phenaemal, Phenaemaletten) - historicky nejstarší LP, sedativní, použití u generalizovaných tonicko-klonických záchvatů
- *primidon* (Mysoline)
- *fenytoin* 1938 (Epilan-D GEROT) – hyperplazie dásní, srdeční arytmie, teratogen
- *ethosuximid* 1960 (Petinimid) – lék volby u absencí (petit mal)

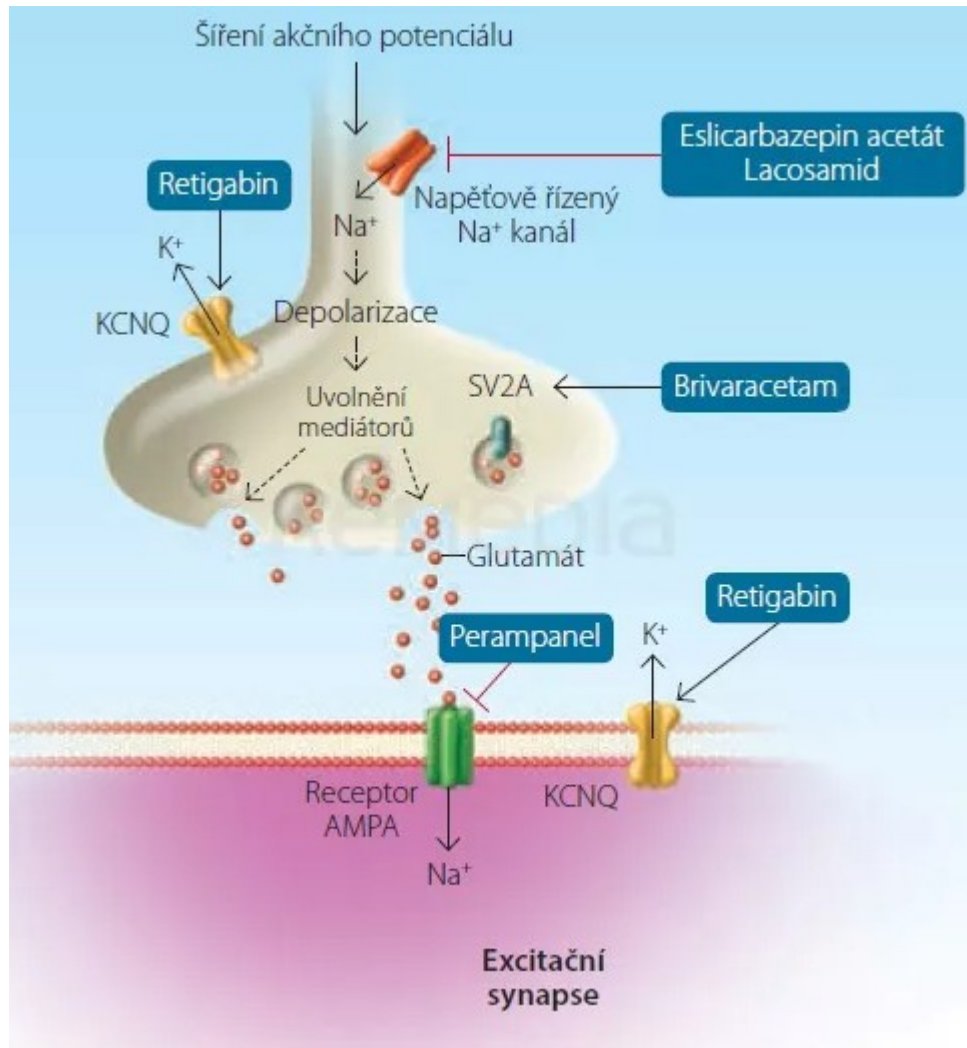
LÁTKY 2. GENERACE (70.léta 20.stol)

- *valproát* (Convulex, Depakine chrono) –inhibuje biodegradační enzymy GABA , GIT toxicita, hepatotoxicita, teratogen; použ:absence, parciální a TK záchvaty, migréna-profylaxe
- *karbamazepin* – (Timonil, Tegretol)- odvozen od tricykl.AD, použití u generalizovaných tonickoklonických záchvatů, neuralgie trigeminu, fantomové bolesti
- **BENZODIAZEPINY**
- Převážně jako hypnosedativa, anxiolytika
- *klonazepam* (Rivotril) *klobazam* (Frisium) *diazepam* (tbl,rct sol)
- NÚ: ospalost, letargie

ANTIPILEPTIKA 3.GENERACE (90.léta 20.stol)

- *lamotrigin* (Lamictal,..) Širokospektrá AE – více MÚ
 - *levetiracetam* (Keppra) I: parciální a generalizované tonicko-klonické záchvaty
 - *topiramát* (Topamax)
-
- *tiagabin* (Gabitril)-snižuje GABA uptake Úzkospektrá AE
 - *vigabatrin* (Sabril)-ireversibilní inhibice GABA-transmitázy
 - *gabapentin* (Neurontin) – analog GABA, ale váže se jinde
 - *pregabalin* (Lyrica) – MÚ přes Ca²⁺ kanály

NOVÁ ANTIPILEPTIKA



ANTIEPILEPTIKA

OBECNÉ PRINCIPY TERAPIE EPI

- Zahájení léčby: opakovaný výskyt záchvatů, EEG, MRI, rodinná anamnéza
- Začínat monoterapií – z 50% úspěšná
- Pokud záchvat přetrvává → náhrada za jiné LP
- Pokud selže druhé LP → kombinace 2 látek s rozdílným MU
- Trvání terapie- typicky 2 roky, pak snížení dávek a přerušování terapie (riziko opak.záchvatů 25-50%)

ANTIPILEPTIKA

- antiepileptika patří mezi látky, které mají celou řadu nežádoucích účinků (ať už na dávce závislých nebo nezávislých) a interakcí
- jejich plazmatickou koncentraci je nutné monitorovat

ANTIPILEPTIKA V TĚHOTENSTVÍ

- těhotenství plánovat, AE léčbu vést pod dohledem lékaře
- Potenciální **teratogenní látky** – 2x vyšší riziko kongenitálních malformací (*fenytoin, karbamazepin, valproát, fenobarbital*)
- **Ke zvážení:** vysazení antiepi, monoterapie s přísně monitorovanými hladinami, suplementace kys. listovou (prevence defektu páteře)

ANTIDEPRESIVA



DEPRESE

- příznaky depresivní epizody:
 - 1. emoční** – zřetelné snížení zájmu při běžných činnostech, pocity vlastní bezcennosti, snížená schopnost myslet, koncentrovat se, rozhodovat, myšlenky na smrt (ne strach ze smrti)
 - 2. biologické** – signifikantní ztráta hmotnosti (málo přírůstek), změněná chuť k jídlu, poruchy spánku, obvykle nespavost, únava, ztráta energie

ANTIDEPRESIVA

- **teorie deprese**: pravděpodobně nedostatek katecholaminů (hlavně NoA) a serotoninu
- Antidepressiva pak různými mechanismy **zvyšují koncentraci** katecholaminu a vedou k normalizaci

ANTIDEPRESIVA

- dělení antidepressiv:

1. generace – tricyklická antidepressiva (TCA),
inhibitory monoaminoxidázy (IMAO)

2. generace – AD s lepší snášenlivostí a méně
vyjádřenými NÚ než 1.generace - *maprotilin*,
mianserin, ***trazodon***, *viloxazin*

3. generace – **selektivní inhibitory zpětného
vychytávání serotoninu (SSRI- *citalopram*,
escitalopram, *sertralin*, *paroxetin*,...)**

4. generace – **selektivní inhibitory zpětného
vychytávání noradrenalinu SNRI – *venlafaxin***

ANTIDEPRESIVA – 1.generace

- Tricyklická antidepresiva
- Z: *nortriptylin, dosulepin, amitriptylin*
- MÚ: ovlivňují neurotransmitery-serotonin, NA, DA, antagonisté H_1 , M, $\alpha_{1,2}$
- NÚ: **prodloužení QTc intervalu** – vznik arytmií
 - anticholinergní NÚ (suchost v ústech,obstipace, porucha akomodace...)
 - sedace, zvýšená chuť k jídlu(antihistamin)

ANTIDEPRESIVA – 2.generace

- Z: *maprotilin, mianserin, viloxazin*

MU: stejně jako I.gen, ale méně $H_1, M, \alpha_{1,2}$

- Antidepressiva se silnějším účinkem a **lepší snášenlivostí v porovnání s 1. generací.**
- **Nepůsobí anticholinergně ani kardiotoxicky.**

ANTIDEPRESIVA – 3.generace

- **SSRI** - *fluvoxamin, fluoxetin, sertralin, paroxetin, citalopram, escitalopram*
- **SARI** – *trazodon*
- Jsou LČ **první volby k terapii deprese**
- Nežádoucí účinky jsou jen nepatrně vyjádřené, nejčastěji první 3 týdny léčby, poté odeznívají, jsou spojeny se zvýšením noradrenalinu a serotoninu (bolest hlavy, nauzea, průjem..)
- **SEROTONINOVÝ SYNDROM!!**

ANTIDEPRESIVA – 4.generace

- patří sem např. antidepresiva se selektivní inhibicí zpětného vychytávání **noradrenalinu** (**SNRI**) se vyznačují menším nežádoucím sedativním účinkem; např. *venlafaxin*, nebo **DNRI** *bupropion*.
- NÚ-obdobné jako 3.generace

ANTIDEPRESIVA – I-MAO

- MAO- monoaminoxidáza – enzym degradující monoaminy, hlavně katecholaminy
- Inhibitory MAO – látky zabraňují degradaci monoaminu a tím se zvyšuje jejich koncentrace v místě působení
- tzv. RIMA – reverzibilní inhibitory MAO – novější látky s méně vyjádřenými NÚ
- Z: *moclobemid (AURORIX)*

ANTIPSYCHOTIKA



ANTIPSYCHOTIKA

- Léčiva používaná k terapii psychóz (bludy a halucinace), depresí, úzkosti, agitovanosti, bipolární afektivní poruchy
- MÚ: **antagonisté D receptorů**
- Dříve označována jako neuroleptika
- Dělení: 1) klasická
2) atypická

ANTIPSYCHOTIKA - KLASICKÁ

- účinky: psychický i motorický útlum (pozitivní symptomy schizofrenie)
- NÚ: muskarinové (sucho v ústech, suchost sliznic, porucha akomodace, retence moči, zácpa); ortostatická hypotenze, poruchy erekce, extrapyramidové (blokáda D rec – **parkinsonismus**, akutní dyskineze, tarditivní dyskineze, akatizie)
- **Z:levomepromazin** (Tisercin) – zklidňující účinky – agresivní pacienti, nespavost
- **flufenazin** (Afluditen) podání depotně 1 inj za 4-6 týdnů, k udržovací léčbě schizofrenie
- **chlorprothixen** – vlastnosti podobné levomepromazinu
- **flupentixol** (Fluanxol) – k terapii schizofrenie, deprese, úzkosti- podání p.o. i depotně i.m.
- **haloperidol** – velmi často používaný, nižší riziko nežádoucích účinků (anticholinergních, ortostatické hypotenze)
- **melperon** (Buronil) – krátký poločas, při nespavosti

ANTIPSYCHOTIKA - ATYPICKÁ

- **Nižší výskyt NÚ než klasická**
- Širší spektrum úč.-**pozitivní i negativní** symptomy schizofrenie
- Ovlivňují jiné neurotransmitery a receptory než klasická, **méně dopamin, více serotonin**
- 4 kategorie:
 - 1) selektivní D2/D3 antagonisté
 - 2) serotoninoví a dopaminoví antagonisté (SDA)
 - 3) multireceptoroví antagonisté (MARTA)
 - 4) ostatní

ANTIPSYCHOTIKA - ATYPICKÁ

1) selektivní D2/D3 antagonisté

- Z: *amisulprid* (Amilia), *sulpirid* (Dogmatil)

2) serotoninoví a dopaminoví antagonisté (SDA)

- Z: *risperidon* (Rispen), *ziprasidon* (Zeldox)

3) ostatní zástupci:

- Z: *aripiprazol* (Asduter) – D2/D3 dualista (parciální **agonista** D₂-rec, pokud je **endogenní aktivita dopaminu nízká**, a jako **antagonista** D₂, pokud je tato **aktivita vysoká**), serotoninový antagonist
- v ČR oblíbený *tiaprid* – D2 receptory – anxiolytický účinek

ANTIPSYCHOTIKA - ATYPICKÁ

4) MARTA (multi acting receptor targeting antipsychotics)

Antagonizují **dopaminové, serotoninové, α_1 adrenergní**, histaminové a muskarinové receptory

- **olanzapin** (Egolanza) – redukuje pozitiv. i neg. příznaky schizofrenie, má středně silný sedativní, anticholinergní a hypotenzní účinek a slabé extrapyramidové účinky, nehrozí agranulocytóza, **nárůst tělesné hmotnosti**
- **clozapin** (Leponex) – účinkuje i u pacientů, kteří nereagují na léčbu jinými antipsychotiky, v 1–2 % případů se vyskytuje **agranulocytóza**, nežádoucí účinky **extrapyramidální nejsou**, ale výrazné jsou nežádoucí účinky z blokády α_1 , muskarinových a histaminových receptorů – *ortostatické hypotenze, ospalost*, **nárůst tělesné hmotnosti**

QUETIAPIN

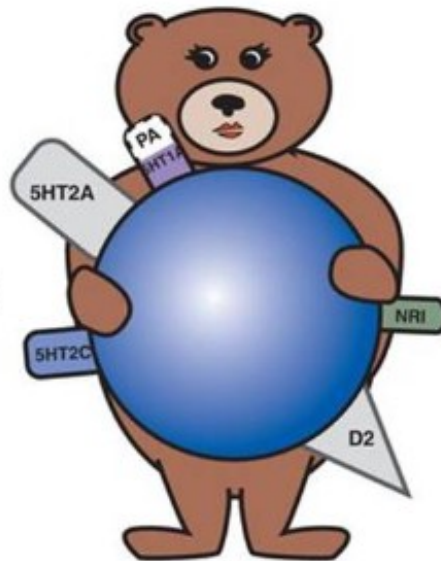
Papa Bear



800 mg

antipsychotic

Mama Bear



300 mg

antidepressant

Baby Bear




50 mg

hypnotic

Vedlejší (nežádoucí) účinky AP


SIDE EFFECTS



Sedation
Elevated lipids
Cardiac - QTc prolongation
Orthostatic hypotension
New weight gain
Dizziness

Anticholinergic effects
Prolactin elevation

MNEMONIC:
SECOND AP
(AP = Antipsychotic)



SEDATIVA & ANXIOLYTIKA



HYPNOSEDATIVA & ANXIOLYTIKA

- HYPNOSEDATIVA- léčiva působící tlumivě na CNS v závislosti na dávce – snižují vigilitu (bdělost)
- SEDACE – mírný stupeň útlumu fce CNS bez navození spánku
- HYPNÓZA- navozený stav více či méně podobný fyziologickému spánku
- Účinek závislý na dávce: sedace → hypnóza → bezvědomí → anestézie → kardiovaskulární/respirační selhání

SEDATIVA

- Látky používané výhradně ke zklidnění/útlumu
- Nízká toxicita: volně prodejné doplňky stravy

léčiva přírodního původu

- Kozlík lékařský (*Valeriana officinalis*) - kořen
- Mučenka pletní (*Passiflora incarnata*) - bylina
- Chmel otáčivý (*Humulus lupulus*) - květ
- Meduňka lékařská (*Melissa officinalis*)

HYPNOSEDATIVA

- LP užívané k *léčbě* insomnie
- **Neřeší příčinu nespavosti**, pouze potlačují insomnii jako symptom
- Před přistoupení k farmakoterapii insomnie je primární řešit příčinu
- Léčba nikdy ne dlouhodobá! (ne déle než 4 týdny)

HYPNOSEDATIVA

1.generace

- Barbituráty (1903-1960)
- Klometiazol
- Sedativní antihistaminika

2.generace: BENZODIAZEPINY

- diazepam, midazolam, flunitrazepam, nitrazepam

3.generace: selektivní agonisté BZD1 receptorů

- zolpidem, zopiklon

2.generace - BENZODIAZEPINY

- MÚ: vážou se na BZD receptor, zvyšují afinitu GABA k receptoru - zvyšuje se frekvence otevírání Cl⁻ kanálu
- Komplexní úč. na CNS- anxiolytické, sedativní, hypnotické, myorelaxační, antikonvulsivní
- Lipofilní látky – výborná absorpce z GIT
- V játrech biotransformace(často na aktivní metabolity!! → prodloužení účinku)

2.generace - BENZODIAZEPINY

- Krátkodobě působící (2-5h)
 - *Midazolam* (Dormicum), *tofisopam* (Grandaxin)
- Středně dlouze (6-12h)
 - *Oxazepam*, *alprazolam* (Neurol), *bromazepam* (Lexaurin)
- Dlouze působící (16-100h)
 - *Diazepam*, *klonazepam* (Rivotril), *chlordiazepoxid*

2.generace - BENZODIAZEPINY

- Indikace:
 - Sedace
 - Léčba insomnie
 - Sy.neklidných nohou
 - Epilepsie
 - Febrilní křeče
 - Léčba úzkosti
 - Léčba akutního abstinčního sy
- Riziko vzniku závislosti, rozvoj tolerance, poruchy paměti
- Riziko intoxikace

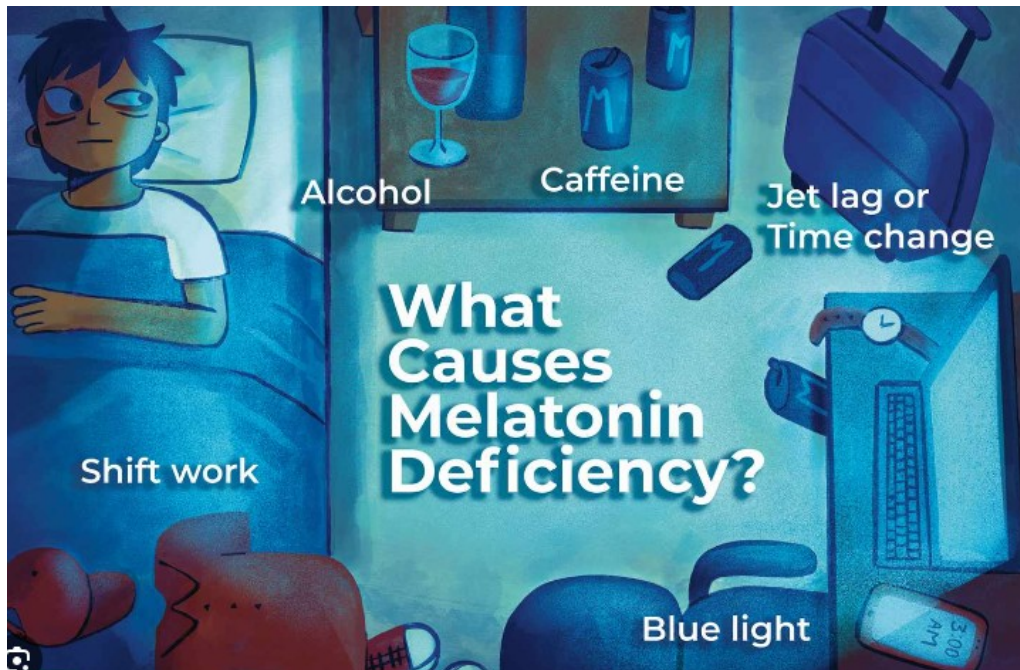
3. Generace – „ZET“

ZOLPIDEM, ZOPICLON, ZALEPLON

- MU- váží se na BZD receptor, ale nejsou benzodiazepiny
- selektivnější sedativní účinek, anxiolytický je minimální
- **Nemají myorelaxační ani antikonvulzivní úč.**
- I: pouze jako hypnotika při potížích s usínáním!
- Velmi rychlý nástup účinku, krátký $t_{1/2}$
- Nižší riziko vzniku tolerance a závislosti (ale je)
- Nižší riziko vzniku akutní intoxikace (pozor na ostatní sedativně působící látky, např. alkohol)

MELATONIN

- melatonin je hormon produkováný epifýzou (šišinkou) v mozku, který reguluje spánkový cyklus. Jeho produkce se zvyšuje večer a snižuje během dne v reakci na světlo.
- melatonin pomáhá synchronizovat biologické hodiny (cirkadiánní rytmus), což je klíčové pro kvalitu spánku. Kromě spánku má vliv i na imunitní funkce a antioxidantní ochranu.
- doplněk stravy k léčbě nespavosti či jet lagu
- dávkování od 0,5-10 mg, 2-3h před spaním (záleží na lékové formě)



zapamatovat

- Antiparkinsonika – základní příznaky Parkinson.nemoci, základní strategie léčby (tj. mechanismus účinku), zástupci – z každé skupiny 1, typické NÚ (vychází z mechanismu účinku)
- Antiepileptika – valproát, karbamazepin, levetiracetam, gabapentin, pregabalin (vědět, i o jiné než antiepileptické indikaci)
- Základní NÚ (není třeba znát dávkování ani přesný MÚ)
- Antidepresiva – základní příčina (co chybí),– není třeba znát jednotlivé generace, ale zástupci jednotlivých skupin -TCA, SSRI, základní NÚ + trazodon, venlafaxin, co je MAO
- Antipsychotika – základní příčina (dopamin), dělení není třeba znát. Základní zástupci (levomepromazin, haloperidol, sulpirid, amisulprid, olanzapin, klozapin,tiparid, quetiapin – různé dávkování, různé indikace) typické NÚ, co znamená MARTA
- Benzodiazepiny – základní účinky (žádoucí i nežádoucí), základní zástupci z každé skupiny dle biologického poločasu
- Z léčiva – zástupci, základní charakteristika (indikace, rizika)