

ANTIPARKINSONIKÁ ANTIPILEPTIKÁ



J. Mojžiš



História PD

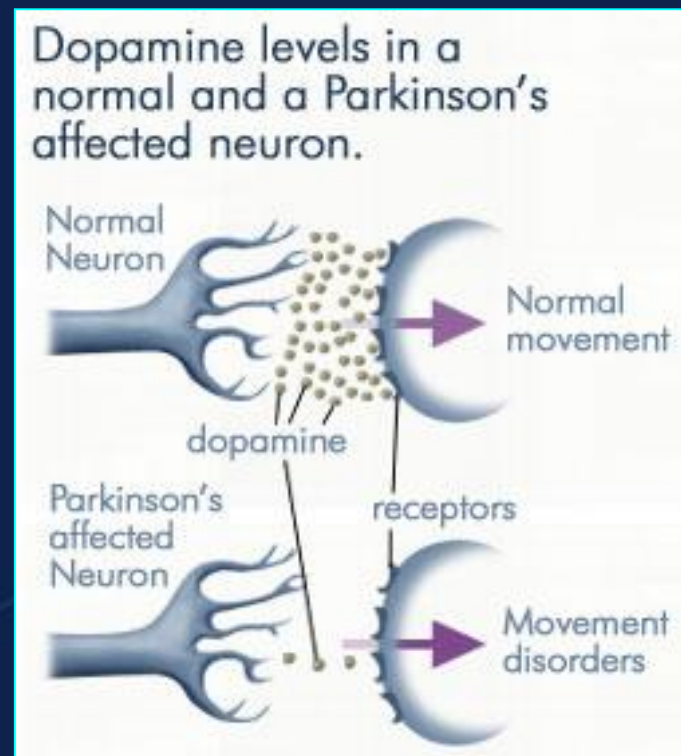
- Prvýkrát popísaná v 1817 anglický lekárom (James Parkinson), “An Essay on the Shaking Palsy.”
- Známy francúzsky neurológ Jean-Martin Charcot, neskôr detailnejšie popísal syndrómy koncom 19. storočia.

ANTIPARKINSONIKÁ

Parkinsonova choroba:

- degeneratívne ochorenie CNS
- symptomatický

- ◎ spomalenie pohybu
- ◎ svalová rigidita
- ◎ kľudová triaška
- ◎ posturálna labilita



Epidemiológia

- **Najčastejšia porucha hybnosti**
- **1-2 % populácie nad 65 rokov**
- **2.5% populácie nad 85 rokov**
- **S Alzheimerovou chorobou najčastejšia neurodegeneratívna porucha**

Diagnostika

- 4 základné symptómy
 - T remor
 - R igidita
 - A kinézia a bradykinézia
 - P osturálna instabilita

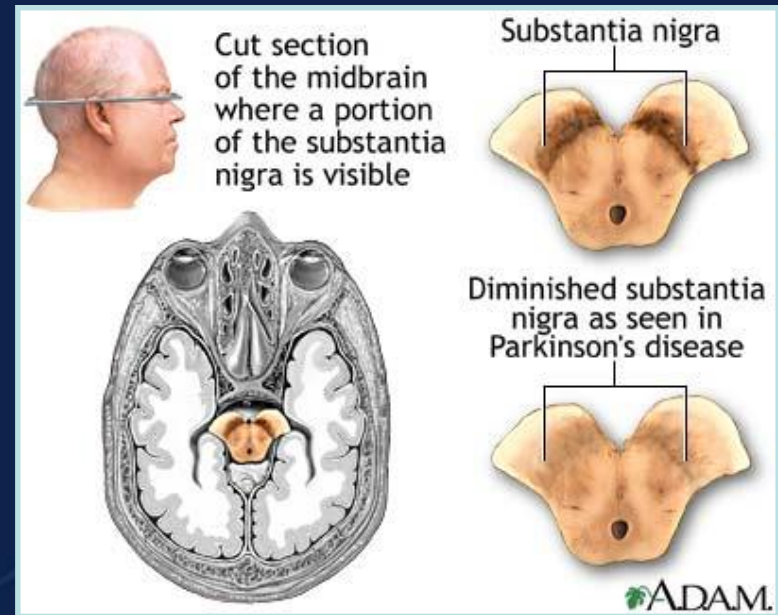
Ostatné symptómy

- **Depresia**
- **Demencia**
- **Dysfágia**
- **Anxiózne**
- **Ortostatická hypotenzia**
- **Obstipácia**

Etiológia

Parkinsonova choroba je spôsobená degeneráciou (odumieraním) nervových buniek v substantia nigra, ktoré produkujú neurotransmitter **dopamín**.

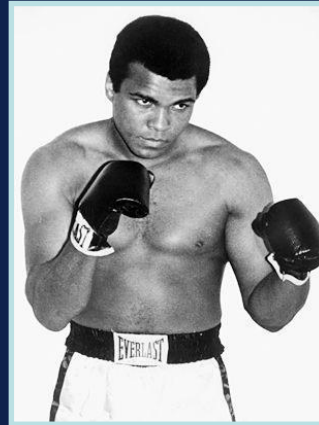
Strata cca 70 % DA neurónov v čase objavenia sa príznakov



Známé osobnosti s PCh



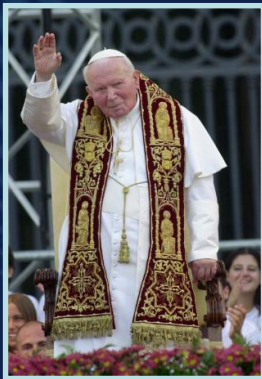
Michael J. Fox



Muhammad Ali



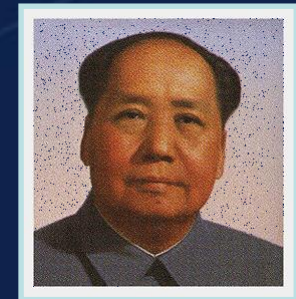
Katharine Hepburn



Ján Pavol II



Johnny Cash

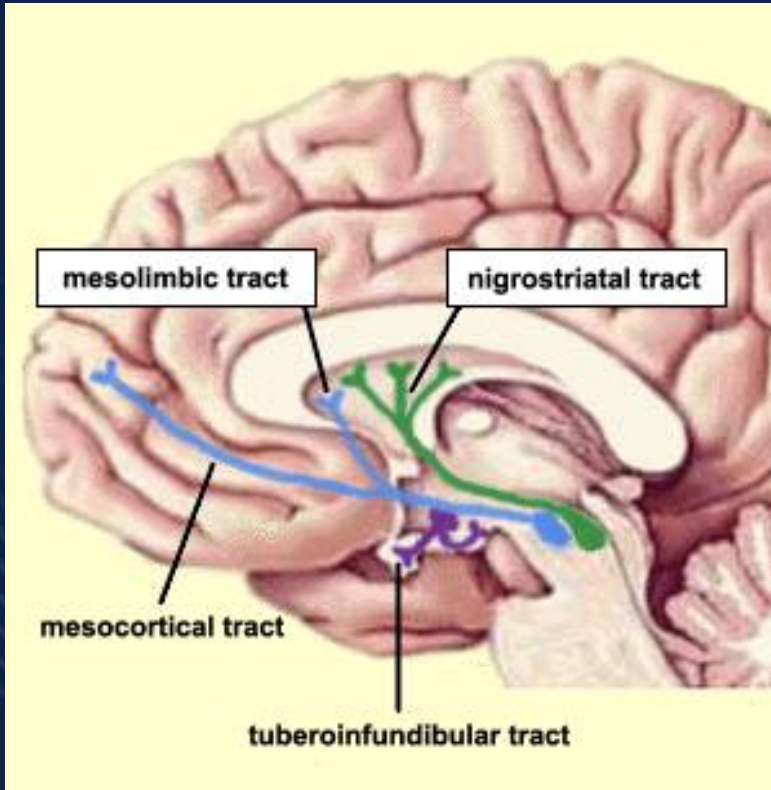


Mao Tse Tung

Príčiny

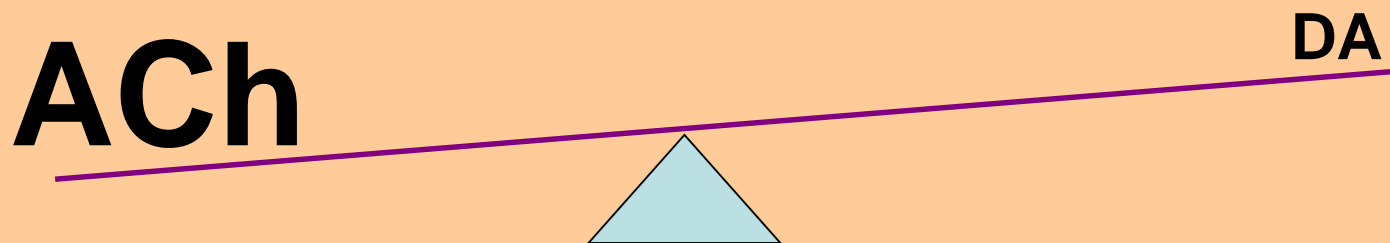
- **Idiopatická — väčšina prípadov**
- **Genetické**
- **Liečivá—CCB, antipsychotiká**
- **Toxíny**
- **Úrazy hlavy**
- **Mozgová anoxia**

Dopamín



- Dopamín produkujúce bunky kooperujú s ďalšími oblasťami mozgu (nekontrolujúce pohyb) a môže ovplyvniť náladu, motiváciu...

Nerovnováha medzi Acetylcholínom a Dopamínom v bazálnych gangliách





Stratégia farmakoterapie

- **látky saturujúce dopamín:**

levodopa

- **agonisty dopamínových receptorov:**

bromokriptín, ropinirol, pramipexol, karbegolín

- **látky zvyšujúce účinok dopamínu:**

selegilín, rasagilín, tolkapon, entakapon

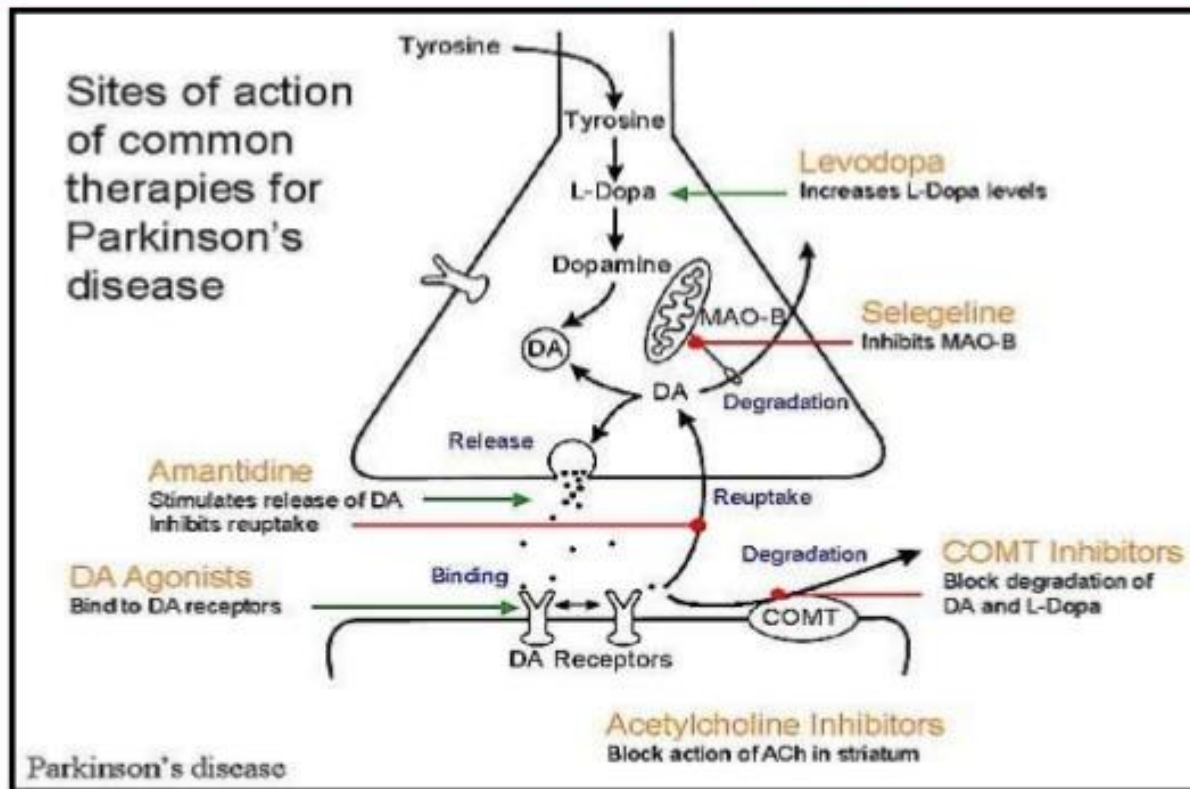
- **látky zvyšujúce uvoľňovanie dopamínu:**

amantadín

- **látky blokujúce účinok acetylcholínu:**

biperiden, procyklidín, trihexyfenidil

SITES OF ACTION OF ANTI-PD DRUGS

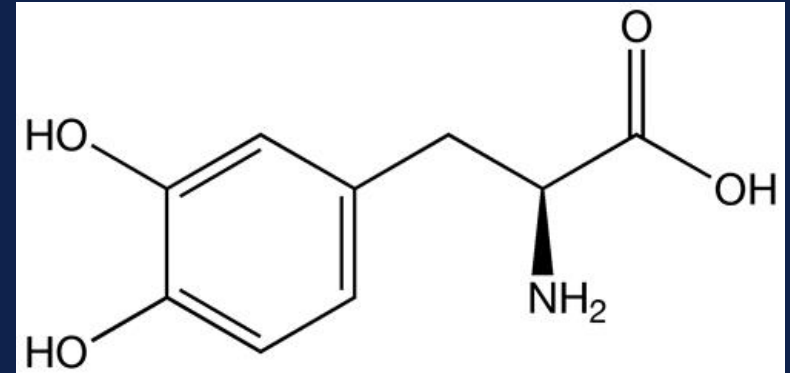




Látky saturující dopamín

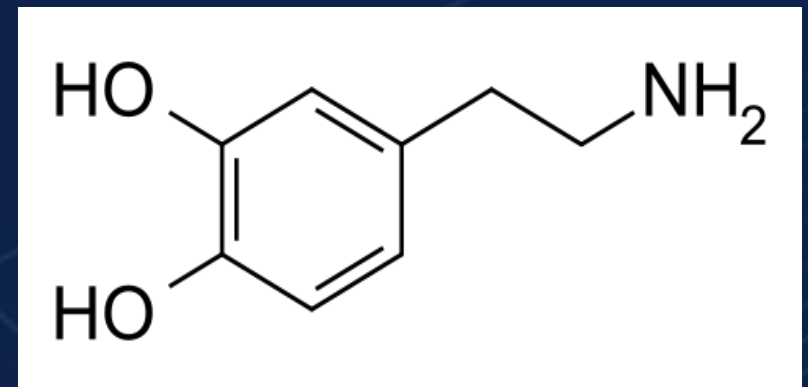
Levodopa

Liek 1. voľby



Levodopa

Dopamín nepreniká
cez hemato-
encefalickú bariéru



Dopamín

L-DOPA

- L-DOPA prechádza cez HEB, dopamín nie – základ myšlienky pre použitie L-DOPA v terapii PD.
- Prvýkrát použité v 1960.
- L-DOPA v kombinácii s karbidopou - 1967.
 - ↑ účinnosti až 4x



Mechanizmus účinku

- dopamínové receptory D_1 a D_2
- dopaminergické antiparkinsoniká -
stimulácia D_2 receptorov

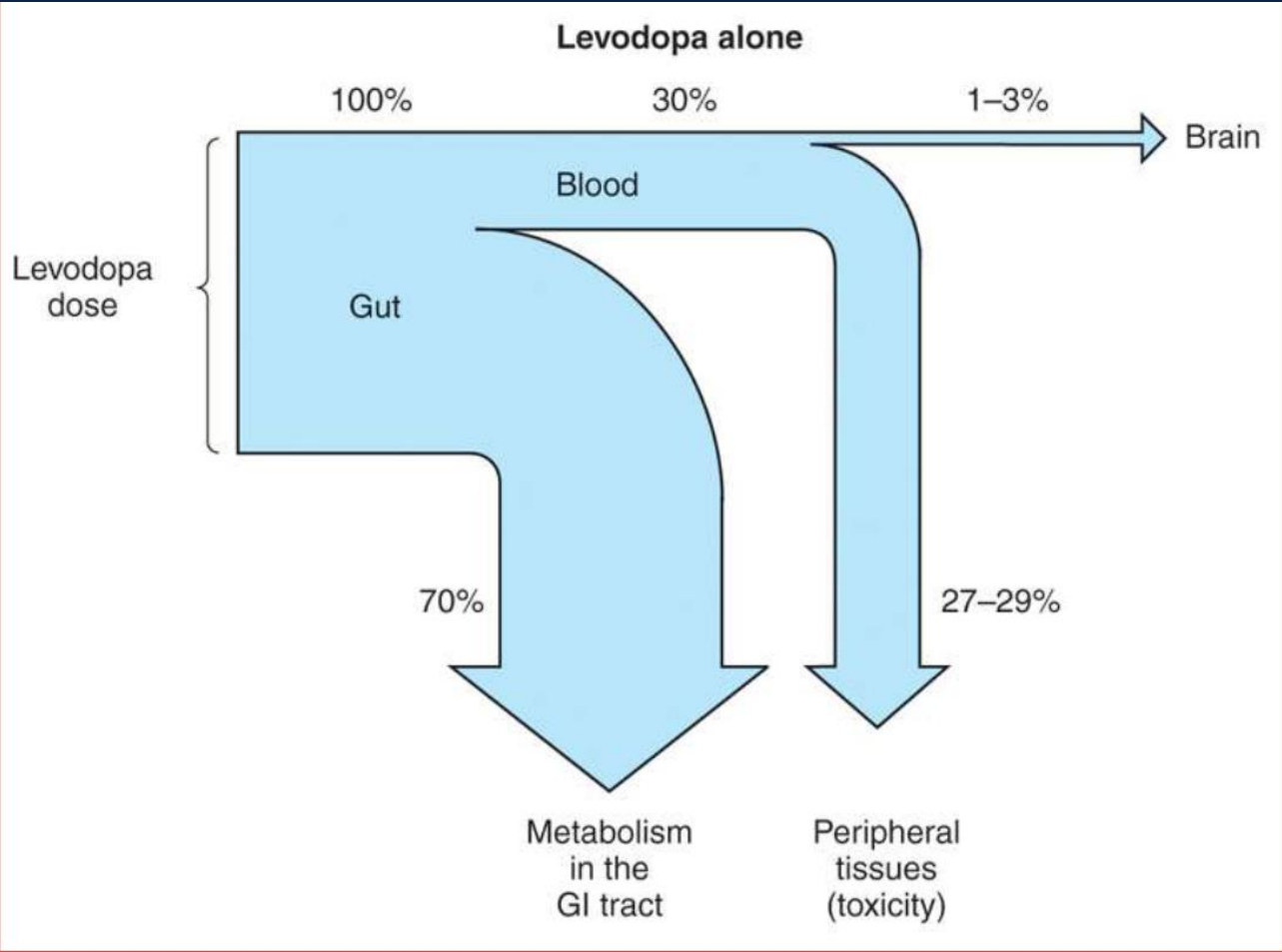


Farmakokinetika

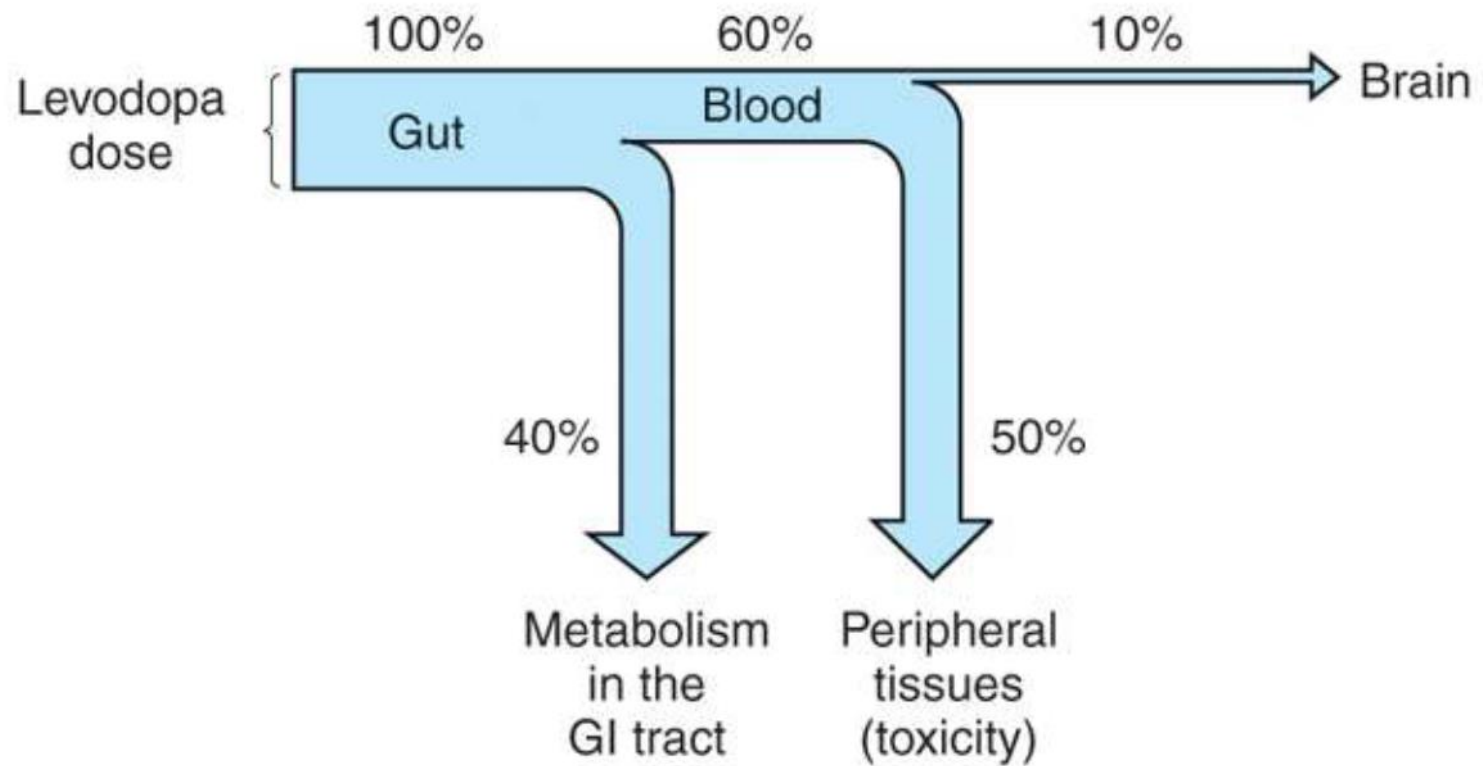
- **L-DOPA** - rýchle vstrebávanie z GIT
- do mozgu preniká iba **1-3%** podanej **L-DOPY**
- ostatok metabolizovaný na dopamín **extracerebrálne**
- kombinácia s **karbidopou/benserazidom** (inhibítory dopa-dekarboxylázy) – do mozgu až **10%**

Karbidopa

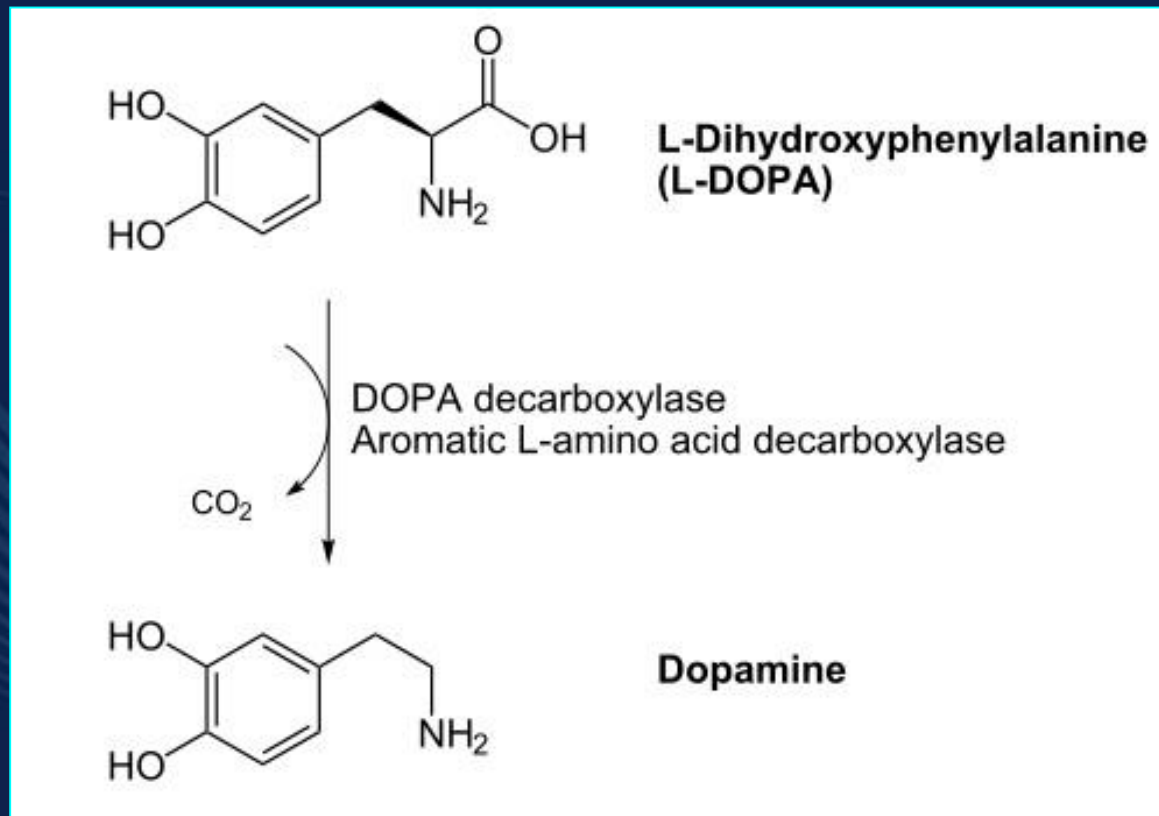
- Inhibítor dopadekarboxylázy
- **Nepenetruje** do mozgu, redukuje premenu L-DOPY na periférii
- Zníženie dávky levodopy
- Zníženie rizika NÚ



Levodopa with carbidopa



- L-DOPA je konvertovaná na dopamín
DOPA dekarboxylázou





Klinické použitie

- **L-DOPA** môže zlepšiť všetky príznaky parkinsonizmu
- účinná hlavne pri **rigidite a hypokinézii**
- na začiatku liečby asi 65-70% pacientov reaguje dobre
- po niekoľkých rokoch - znížená účinnosť

Nežiaduce účinky 1



- **GIT**

- asi 80% pacientov - nauzea a vomitus
- rozdeliť dávky, podávanie s jedlom
- po niekoľkých mesiacoch - tolerancia
- pri podaní s karbidopou – asi 20% vomitus

- **Kardiovaskulárny systém**

- zvýšená tvorba katecholamínov na periférii:
 - dysrytmie
 - ortostatická hypotenzia
 - hypertenzia

Nežiaduce účinky 2



- **Diskinézy**
- **Ovplyvnenie chovania**
 - depresie
 - úzkosť, vzrušenosť
 - nespavosť, nočné mory
 - eufória

- hlavne pri **kombinácii L-DOPY s karbidopou**
- **Ostatné**
 - mydriáza
 - zhoršenie dny
 - abnormality chuti a čuchu

Levodopa

- **Náhle prerušenie terapie môže viesť k horúčke, rigidite, zmätenosti**
- **Terapia by mala byť ukončená postupne (cca 4 dni)**

- „zlatý štandard“
- prakticky všetci pacienti s PD skôr či neskôr potrebujú byť liečení levodopou
- za fyziologických okolností - hladina D v CNS stabilná a má hlavne modulujúci efekt
- podávanie L-dopy (krátky $t_{1/2}$) - nárazový vzostup D \Rightarrow nepriaznivý vplyv na funkciu niektorých častí CNS
- koncepcia takzvanej kontinuálnej stimulácie D receptorov pri liečbe PD
- základný princíp \Rightarrow snaha udržiavať čo najstabilnejšiu úroveň dopamínovej stimulácie podávaním levodopy spolu s inhibítormi COMT a používaním agonistov D

Látky účinkující ako dopamín

	D2/D3 receptor affinity	D1 receptor affinity	NE receptor affinity	5-HT _{2B} receptor affinity	Half-life (h)
Ergot agonists					
Bromocriptine	D2	-	+	+/-	3-6
Cabergoline	D3>D2	-	+	+	65
Dihydroergocriptine	D2	+/-	+	+	12-16
Lisuride	D2	-	+	+*	2-3
Pergolide	D3>D2	+	+	+	15-20
Non-ergot agonists					
Apomorphine	D3>D2	+	-	-	0.5
Piribedil	D3>D2	-	+/-	-	20
Pramipexole	D3>D2	-	+/-	-	10
Ropinirole	D3>D2	-	-	-	6
Rotigotine	D3>D2	+	-	-	5-7†

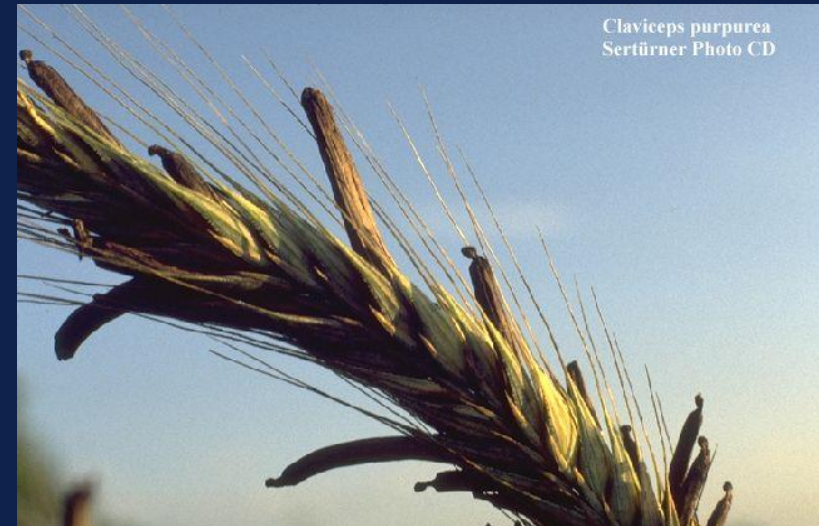
--no affinity. +=high affinity. +/-=moderate affinity. NE=norepinephrine. * Antagonist. †After transdermal application.



Bromokriptín

Derivát ergotových alkaloidov

Claviceps purpurea





Mechanizmus účinku

- liek 2. sledu
- pôsobí ako parciálny agonista na presynaptické D_2 receptory



Klinické použitie

- môže sa **kombinovať** s ***L-DOPOU***
- terapeutická hladina by sa mala dosiahnúť po 2-3 mesiacoch
- dávka ***L-DOPY*** sa môže znižovať



Nežiaduce účinky

- **GIT**
 - nausea, vomitus, anorexia, zápcha
- **Kardiovaskulárne**
 - hypotenzia, vazospazmy prstov, dysrytmie
- **Diskinézie**
- **Mentálne poruchy**
 - zmätenosť, halucinácie, bludy



II. generácia agonistov dopaminergických receptorov

- **Ropinirol** - D₃/D₂ agonista:
 - porovnateľný účinok s *L-DOPOU*

- **Pramipexol** - D₃/D₂ agonista
 - monoterapia, u ťažkých foriem kombinácia s L-DOPA

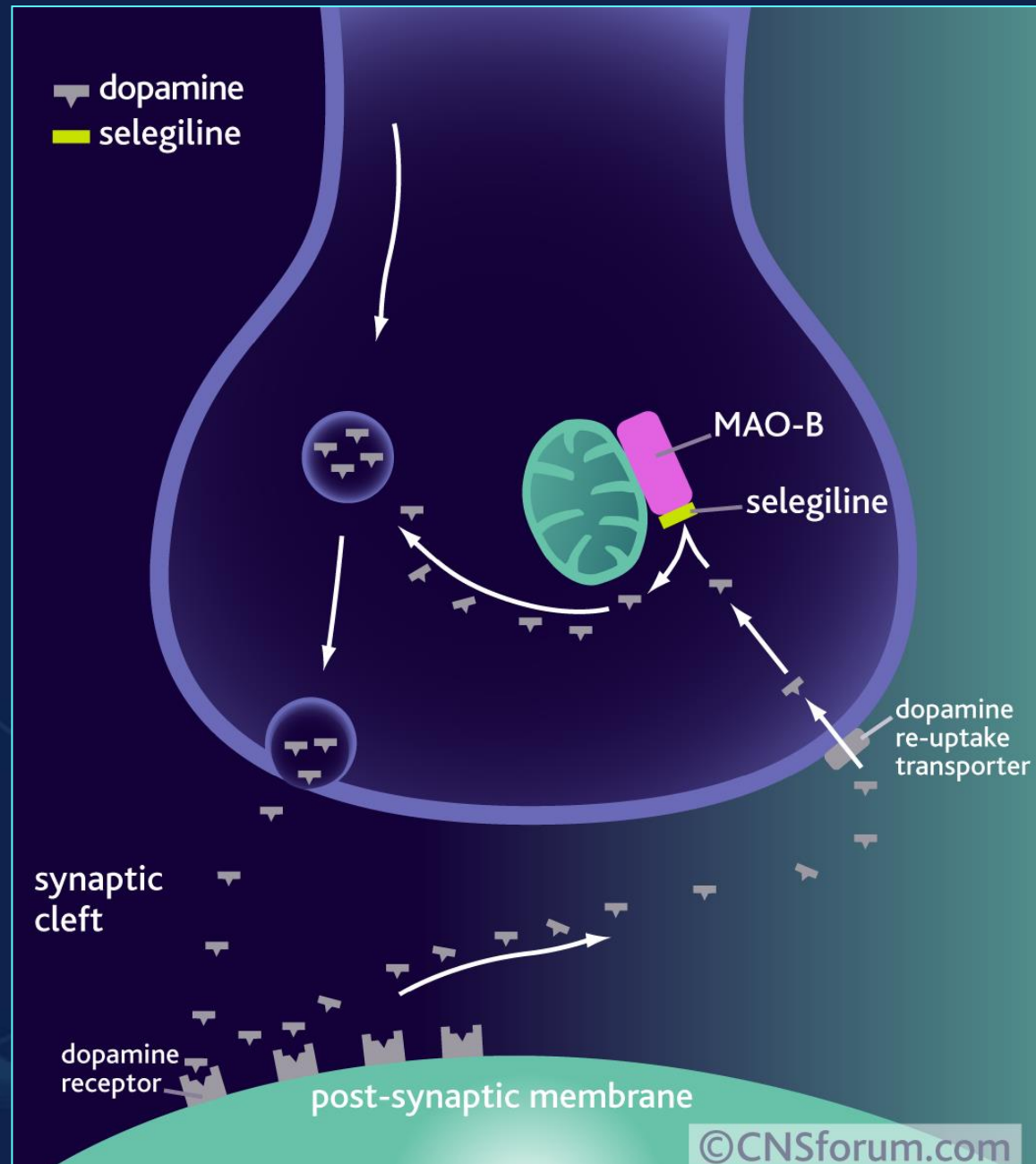


Inhibítory monoaminoxidázy

Selegilín

- **inhibuje MAO B**
- predlžuje účinok *L-DOPY* ⇒ zníženie dávky
- doplňujúca liečba
- samotný má slabé terapeutické účinky
- **Rasagilín** – 10-15 x účinnejší; významnejšie tiež ovplyvňuje účinnosť L-dopy v pokročilejších štádiách ochorenia.
- Predpokladá sa u neho aj neuroprotektívny efekt.

Metabolizmus
dopamínu – uvoľnenie
 H_2O_2 – možné ďalšie
poškodenie neurónov
v substantia nigra –
**neuroprotektívny
účinkok?**





Inhibítory COMT

Entakapon

- periférny inhibítor COMT
- doplnok ku *L-DOPA/karbidopa*
- zníženie dávky L-DOPY

Tolkapon

- silný inhibítor periférnej a centrálnej COMT
- podobne ako *entakapon* u pacientov so slabou odpoveďou na *L-DOPA+karbidopa*
- **možná závažná hepatotoxicita**

- koncepcia kontinuálnej stimulácie D-receptorov vedie k odporúčeniu podávať levodopu od samého začiatku jej nasadenia spolu s inhibítorom COMT

Látky zvyšujúce uvoľňovanie dopamínu



Amantadín

- protivírusová látka
- **zvyšuje uvoľňovanie dopamínu** z nervových zakončení a pôsobí aj ako **antagonista NMDA** receptorov
- účinok krátkodobý, vymizne po niekoľkých týždňoch
- priaznivo ovplyvňuje rigiditu, triašku
- môže spôsobiť poruchy CNS neklud, depresie, poruchy spánku

Látky blokující účinky acetylcholínu



Biperiden, procyklidin, trihexyfenidil

- liečba sa zahajuje postupne jednou látkou
- ovplyvňujú rigiditu, triašku
- výrazné NÚ
- vysadenie postupne

Drugs to avoid in PD!!

- Anything that blocks dopamine
- **Anti-emetics**
 - Prochlorperazine
 - Metoclopramide, cyclizine
- **Antipsychotics**
 - Chlorpromazine, promazine
 - Fluphenazine, perphenazine, prochlorperazine, and trifluoperazine
 - Haloperidol

Domperidone, ondasetron are the anti-emetics suitable in PD

Use atypicals if needed e.g. quetiapine

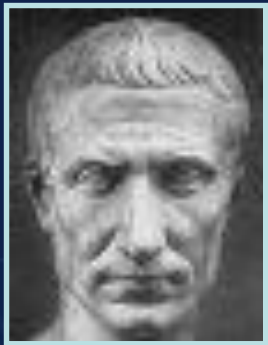
ANTIPILEPTIKÁ

Definícia

- chronická neurologická porucha manifestujúca sa opakovanými epileptickými záchvatmi, ktoré sú výsledkom paroxyzmálnych, nekontrolovaných výbojov neurónov v CNS (sivá hmota)



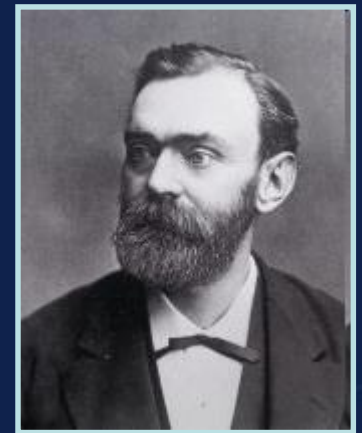
Známé osobnosti s epilepsiou



Caesar



Vincent van Gogh



Alfred Nobel



Dostojevski



Napoleon
Bonaparte

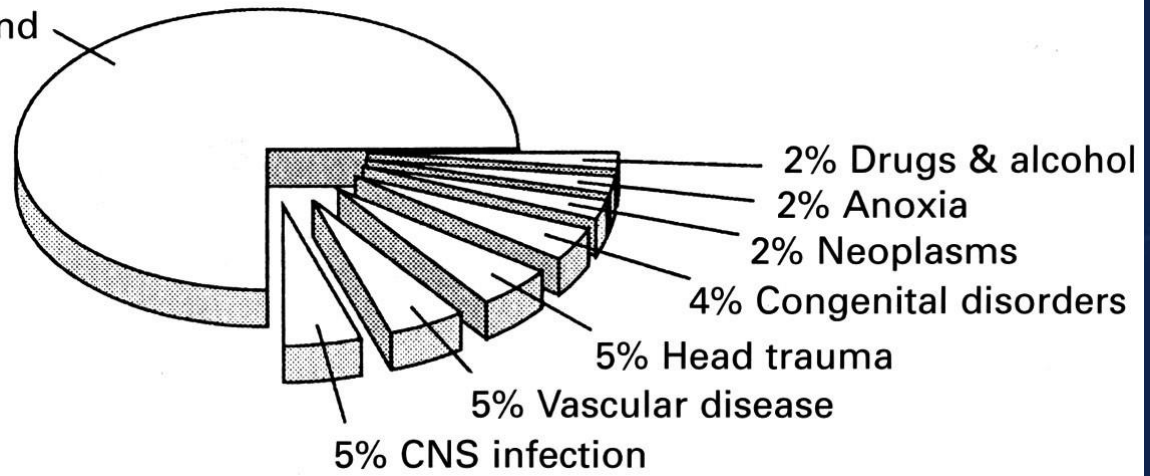


Lenin

Epilepsia (etiológia):

- © symptomatická epilepsia
- © idiopatická epilepsia (hlavne u mladých dospelých - 75%)
- © ideálne antiepileptikum – **nesedatívne!**

75% No cause found



Spúšťací mechanizmus epilepsie

- hyperpyrexia (infekcie, úpal)
- infekcie CNS
- metabolické poruchy (hypoglykémia, fenylketonúria)
- toxické látky (strychnín, olovo, alkohol, kokaín)
- mozgová hypoxia
- expanzívne procesy (nádory, krvácanie)
- vývojové poruchy CNS
- mozgové traumy
- anafylaktické reakcie

Klasifikácia záchvatov

- **fokálne epilepsie** (s výskytom rôznych typov fokálnych záchvatov: fokálne jednoduché, fokálne komplexné, sekundárne generalizované parciálne záchvaty)
- **generalizované epilepsie** (s kombináciou rôznych typov generalizovaných záchvatov: absencie, tonické, klonické, atonické, myoklonické a generalizované tonicko-klonické záchvaty)

Terapeutické zásady

- ① pacient by mal viesť normálny život
- ② primeraná pohybová aktivita (športy pod dozorom partnera)
- ③ spoločenský život
- ④ alkohol kontraindikovaný !!!!
- ⑤ zabezpečiť normálne chovanie okolia (rodiny)
- ⑥ umiestnenie do ústavov - posledný krok
- ⑦ správna diagnóza
- ⑧ výber a dávkovanie antiepileptík
- ⑨ kontrola plazmatických hladín liekov
- ⑩ kontrola biochemických a hematologických parametrov

Základné princípy terapie

- **Ak je to možné - monoterapia**
- Cca 60% pacientov je na jednom liečive
- **Začať nízkou dávkou a zvyšovať pomaly** (“Start low, increase slow“)
- Zvyšovať dávkou až do kontroly záchvatov alebo do toxicity (ak sa objavia toxické účinky znížiť dávkou).
- Ak je terapeutický účinok dosiahnutý až pri toxických dávkach, prejsť na iné vhodné liečivo a opäť zvyšovať dávkou až po dosiahnutie klinického efektu alebo objavenia sa toxicity.

- Cca 70% pacientov – epilepsia dobre kontrolovaná liekmi
- 30% - minimálne čiastočná farmakorezistencia
-

Rozdelenie antiepileptík

- I. **generácia** – barbituráty, hydantoináty, sukcinimidy
- II. **generácia** – karbamazepín, valproát, BZD
- III. **generácia** – nové selektívne preparáty (napr. gabapentín, vigabatrín, perampanel)

Mechanizmus účinku niektorých antiepileptík

LIEK	Na Kanál	T typ Ca kanál	Non T typ Ca kanál	GABA mimetikum	anti MNDA
Fenytoín	++		+	+	
Fenobarbital	+		+	+	+
Karbamazepín	++			+	+
Oxkarbazepín	++		+		+
Valproát	+	+		++	+
Etosuximid		++			
Benzodiazepíny	+		+	++	
Lamotrigín	++				+
Vigabatrín				++	
Tiagabín				++	
Gabapentín	+			+	+
Felbamát	+		+	+	+
Topiramát	+			+	+
Levetiraceta			SV2		
Lacosamid	++ pomalý		CRMP2		



Barbituráty

Fenobarbitál

- patrí medzi najstaršie antiepileptiká
- zosilnenie účinku inhibičných neuromediátorov (GABA)
- zoslabenie účinku excitačných neuromediátorov (glutamát)
- pri vysokých dávkach \Rightarrow blokovanie Ca^{2+} kanálov



Klinické použitie

- skoro nepoužívaný (sedatívny efekt)
- parciálne záchvaty
- grand mal

Nežiaduce účinky



- **sedácia**
- **alergické reakcie**
- **megaloblastická anémia**
- **zvýšená syntéza porfyrínov (KI u porfýrie)**
- **predávkovanie**
- **tolerancia, závislosť**



Iné barbituráty

Primidon

metabolizovaný na fenobarbitál

- **Klinické použitie**
 - parciálne záchvaty
 - grand mal
- **Nežiaduce účinky**
 - ako fenobarbital



Hydantoinové deriváty

Fenytoín

- zavedený v r. 1938
- výrazne ovplyvňuje pohyb iónov cez membránu (Na^+ , K^+ , Ca^{2+})
- viaže sa na membránové lipidy \Rightarrow stabilizácia membrány



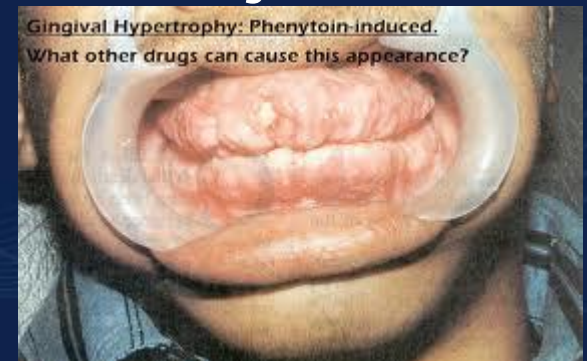
Klinické použitie

- parciálne záchvaty
- generalizované tonicko-klonické záchvaty
- antidysrytmikum
- **Pre nežiaduce účinky je liekom II. voľby pri liečbe parciálnych epilepsií.**



Nežiaduce účinky

- nystagmus (včasný NÚ) - nie je príčinou pre zníženie dávky
- diplopia, ataxia bolesti hlavy - úprava dávky
- hyperplázia gingivy, hirzutizmus
- chronické podávanie ⇒ avitaminóza D ⇒ osteomalácia
- poruchy metabolizmu kyseliny listovej ⇒ megaloblastická anémia
- alergie ⇒ kožné prejavy
- teratogénne účinky





Sukcinimidy

Etosuximid

- **Mechanizmus účinku**
 - ⇒ ovplyvnenie kalciových kanálov T-typ
 - ⇒ kalciový prúd zodpovedný za vznik kôrových výbojov pri petit mal
- **Klinické použitie**
 - typické a atypické absencie



Nežiaduce účinky

- poruchu GIT (začať terapiu nízkymi dávkami)
- únava
- bolesti hlavy, závrat', eufória (zriedkavo)
- niekedy reverzibilná leukopénia



Iminostilbeny

Karbamazepín

chemicky příbuzný tricyklickým antidepresívám

- účinek podobný účinkom fenytoínu
- blokuje sodíkový kanál
- snižuje synaptický prenos



Klinické použitie

- **liek voľby pri fokálnych záchvatoch**
- **účinný aj pri grand mal**
- **neuralgia trigeminu**
- **bolestivé krče pri diabetickej neuropatii**

Nežiaduce účinky



- **diplopia a ataxia**
- **GI intolerancia**
- **nekl'ud, ospanlivosť**
- **u starších osôb - fatálna aplastická anémia, agranulocytóza**
- **induktor mikrozomálnych enzýmov (znižuje účinok warfarínu, kortikosteroidov, p.o. kontraceptív)**



Kyselina valproová

Kyselina valproová a valproát sodný

- **mechanizmus účinku** nie je celkom objasnený
- inhibuje GABA-transaminázu + zvyšuje syntézu GABA
- inhibícia Na^+ a Ca^{2+} kanálov
- \Downarrow hladinu aspartátu v mozgu



Klinické použitie

- absencie
- myoklonické záchvaty
- generalizované tonicko-klonické záchvaty
- niekedy u parciálnych záchvatov
- vzhľadom na závažné NÚ a teratogenicitu je dnes tendencia nahrádzať valproát liekmi III. generácie (topiramát, levetiracetam, lamotrigín)



Nežiaduce účinky

- nauzea, vomitus, bolesti brucha
(postupné zvyšovanie dávky)
- priberanie na hmotnosti a vypadávanie vlasov
(asi 10 % pacientov)
- závažnou komplikáciou je **pankreatitída** a **idiosynkratické zlyhanie pečene**.
(sledovať pečeňové testy pred a počas liečby)
- Hematologické NÚ - ↓ faktora VIII, trombocytopénia, či
↓ agregácia trombocytov
- možný teratogénny účinok
(zvýšený výskyt spina bifida)

Benzodiazepíny



- **diazepam** - liek voľby pri epileptickom záchvate (10 mg i.v.)



- **lorazepam** - ako diazepam, účinnejší
- **klonazepam** - dlhodobopôsobiaci, **absencie, myoklonické záchvaty**, vysokoúčinné antiepileptikum
- **nitrazepam** - niektoré formy myoklonických záchvatov



Nežiaduce účinky

- výrazná sedácia
(obmedzenie použitia)



- tolerancia



Antiepileptiká III. generácie

- Inhibítor GABA transaminázy: **vigabatrín**
- Blokátor Na⁺ kanála: **lamotrigín**
- GABA analóg: **gabapentín**
- Antagonista excitačných účinkov aspartátu: **felbamát**
- Ako fenytoín s menšími NÚ: **topiramát**
- Väzba na SV2A, blokáda presynaptických Ca²⁺ kanálov: **levetiracetam**
- Antagonista excitačných účinkov glutamátu: **perampanel**

Inhibítor GABA-transaminázy



Vigabatrín

- ireverzibilne inhibuje GABA-transaminázu
- zvýšenie koncentrácie GABA
- **Klinické použitie**
 - liek voľby pre parciálne komplexné záchvaty
- **Nežiaduce účinky**
 - ospalosť, priberanie na hmotnosti
 - závrate, zriedka rozrušenie, zmätenosť

Blokátor sodíkového kanála



Lamotrigín

- inhibuje aj uvoľňovanie EA v kôre

- **Klinické použitie**

- liek voľby pre parciálne a generalizované záchvaty tonicko-klonických kŕčov

- preferenčne u pacientov neodpovedajúcich na inú terapiu

- **Nežiaduce účinky**

- ataxia, vertigo, bolesti hlavy, dvojité videnie, kožné afekcie



Analóg GABA

Gabapentín

- ľahko prechádza hemato-encefalickou bariérou
- **Klinické použitie**
 - liek voľby pre parciálne kŕče
- **Nežiaduce účinky**
 - dobre tolerovaný
 - únava, vertigo, bolesti hlavy, nauzea

Antagonista excitačného účinku aspartátu

Felbamát



- u pacientov neodpovedajúcich na inú terapiu
- **Klinické použitie**
 - u parciálnych kŕčov
 - u detí na potláčanie kŕčov súvisiacich s Lennox-Gastautovým sy (generalizovaná myoklonická epilepsia s mentálnou retardáciou)
- **Nežiaduce účinky**
 - nausea, insomnia, iritabilita – nízka incidencia
 - **aplastická anémia** a hepatopatia – veľmi zriedka

Blokáda Na⁺ kanála, potenciácia GABA



Topiramát

- podobne fenytoín, nižší výskyt NÚ
- inhibuje aj glutamátové receptory
- **Klinické použitie**
 - u parciálnych kŕčov
- **Nežiaduce účinky**
 - depresia CNS
 - suspektný teratogén

Blokáda uvoľňovania neurotransmitterov

Levetiracetam

- Viaže sa na synaptickú bielkovinu SV2A (modulácia funkcie vezikúl)
- Inhibícia presynaptických Ca^{2+} kanálov
- **Zníženie uvoľňovania neurotransmitterov, neuromodulátor**
- možná potenciácia GABA, inhibícia excitačne pôsobiaceho glutamátergného prenosu
- Liečba parciálnych záchvatov so sekundárnou generalizáciou

Nežiaduce účinky

- Trombocytopenia, somnolencia, únava, anorexia, myalgia

Antagonista excitačného účinku glutamátu

Perampanel

- selektívny nekompetitívny antagonista AMPA receptorov (pre glutamát)

Klinické použitie

- parciálne záchvaty
- generalizované tonicko-klonické záchvaty

Nežiaduce účinky

- psychické zmeny (eufória, hnev, Iritabilita, agresivita, psychózy, samovražedné myšlienky)

- **Zonisamid** – MOA - ?, Na⁺, Ca²⁺ GABA
- **Eslikarbazepín** – stabilizácia Na⁺ kanálov v inaktívnom stave
- **Retigabín** - pôsobí hlavne prostredníctvom otvorenia neurónových K⁺ kanálov - . stabilizácia pokojového membránového potenciálu - zabránenie vzniku epileptiformných výbojov
- **Pregabalín** – blokáda presynaptická Ca²⁺ kanálov - ↓ uvoľňovanie NE, Subst. P, glutamátu

Antiseizure drugs

Use of antiseizure drugs in other non-seizure conditions

Carbamazepine

mania, trigeminal neuralgia (possibly behavioural disturbances in dementia)

Gabapentin

neuropathic pain (possibly mania)

Lamotrigine

(possibly mania, migraine)

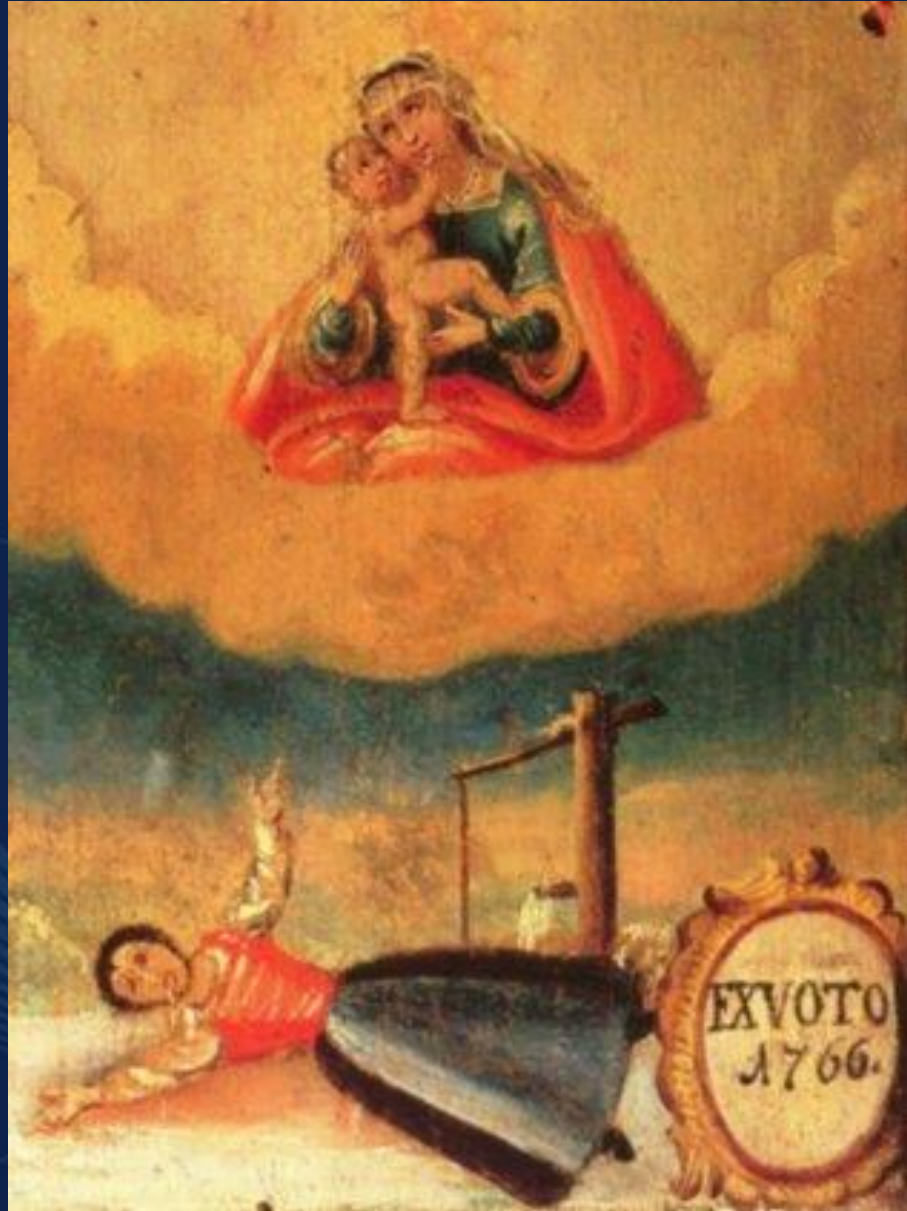
Phenytoin

(possibly neuropathic pain, trigeminal neuralgia)

Valproic acid

Mania, migraine (possibly behavioural disturbances in dementia)

The Virgin Mary as advocate for a girl with epilepsy (portrayed having a tonic seizure)



Ďakujem za pozornosť