

# FARMAKOLÓGIA CNS

Lukáš Urban

Ústav farmakológie, UPJŠ LF

# Neurotransmisia v CNS

- nervová bunka má dve základné funkcie:
  - propagáciu akčného potenciálu pozdĺž axónu
  - prenos signálu z jedného neurónu na druhý alebo z neurónu na efektor
  
- zatiaľ čo tvorba a vedenie akčného potenciálu je dej elektrický, spôsobený výmenou iónov sodíka a draslíka cez membránu neurónu, prenos impulzu z neurónu na neurón, resp. efektor je sprostredkovaný chemicky pomocou neurotransmitterov

# Neurotransmitery v CNS

---

acetylcholín

noradrenalín

dopamín

serotonín

histamín

kyselina  $\gamma$ -aminomaslová (GABA)

glutamát, aspartát

# Acetylcholín

- široko distribuovaný v CNS (v prednom mozgu, strednom mozgu a v mozgovom kmeni)
- excitačné účinky sprostredkované **N** alebo **M** receptormi
- ovplyvňuje motorickú aktivitu, učenie, krátkodobú pamäť, prenos bolesti
- selektívna strata cholinergických neurónov:  
**demencia, Alzheimerova choroba**
- hyperaktivita cholinergických neurónov:  
**Parkinsonova choroba**

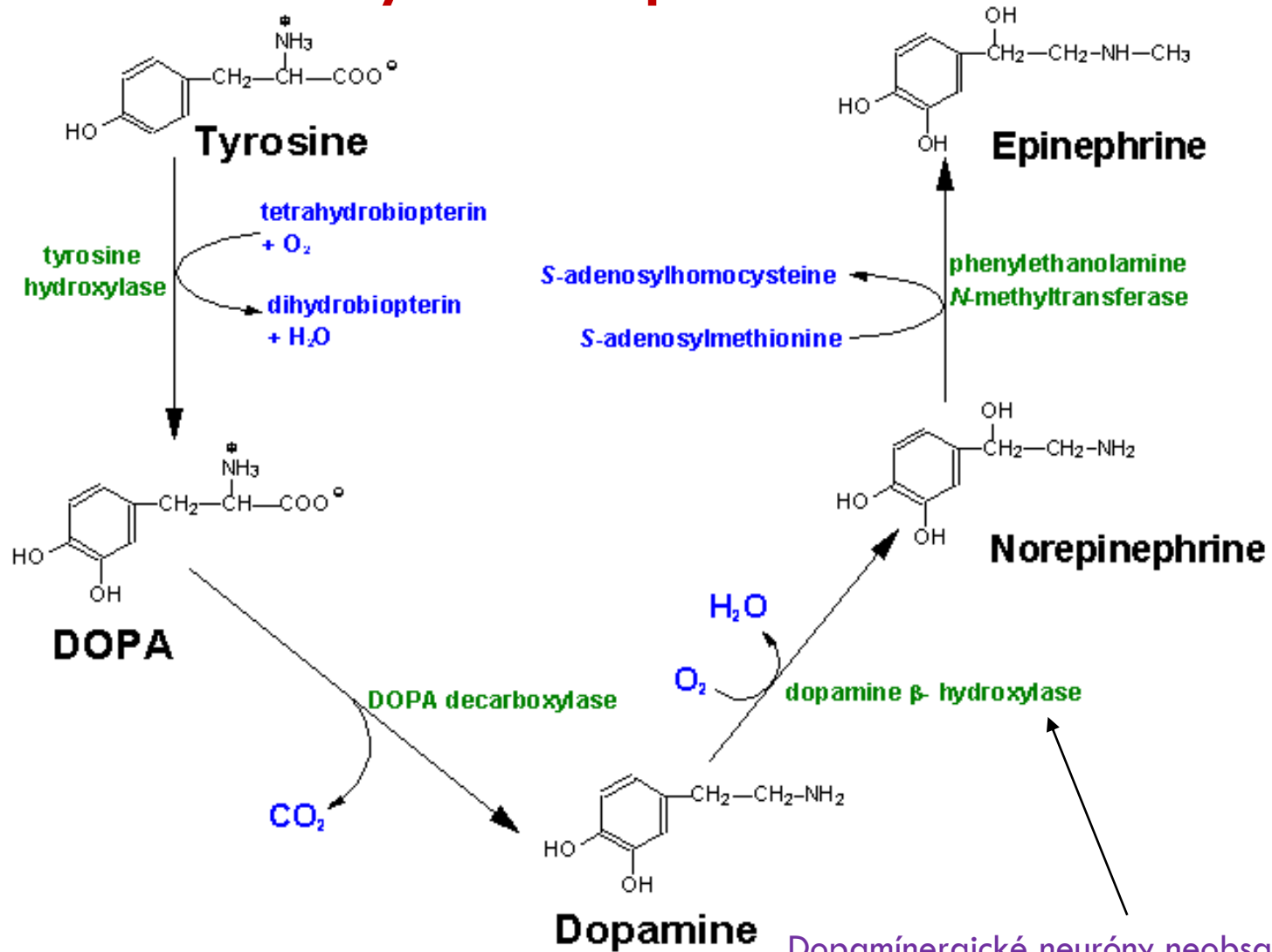
# Noradrenalín

- v mozgovej kôre, mozočku, mieche
- najčastejšie sa vyskytujúci neurotransmitter katecholamínového typu (asi 30 % všetkých)
- účinok NA je prevažne inhibičný
- $\alpha$ - a  $\beta$ -receptory
- kontrola nálady, spánku a prebúdzania sa, ostražitosti, regulácia TK
- nedostatok NA: depresia
- zvýšené hodnoty NA: mánia

# Dopamín

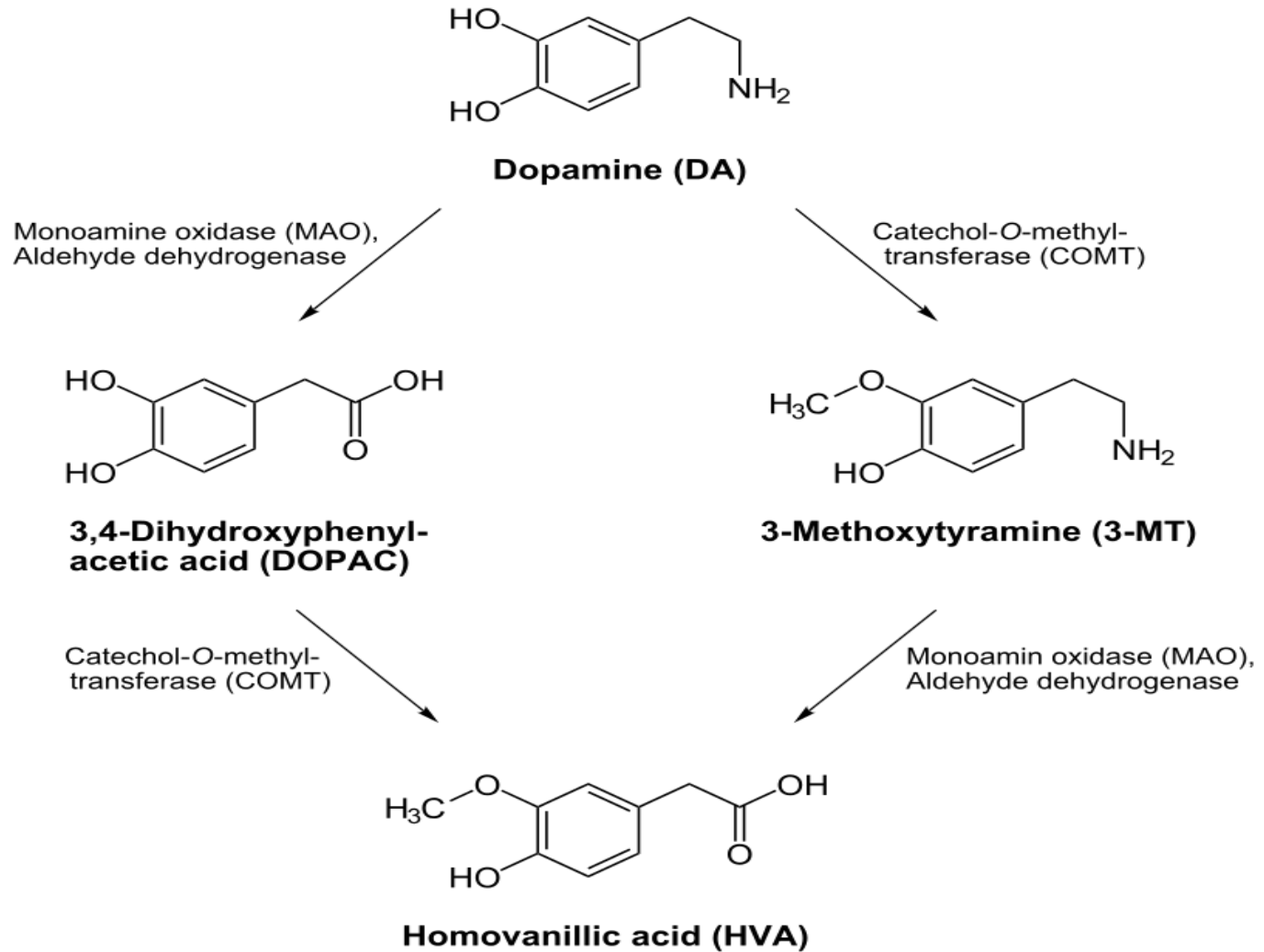
- centrálna úloha v neurotransmisii v CNS
  - (viac ako 50 % všetkých katecholamínov v mozgu)
- kontrola motorických funkcií, správania sa, nálady, vnímania a endokrinných funkcií
- deficit: Parkinsonova choroba
- hyperaktivita dopaminergického systému: schizofrénia

# Syntéza dopamínu



Dopamínergické neuróny neobsahujú **dopamín-β-hydroxylázu**- nedochádza k premene dopamínu na noradrenalín.

# Degradácia dopamínu

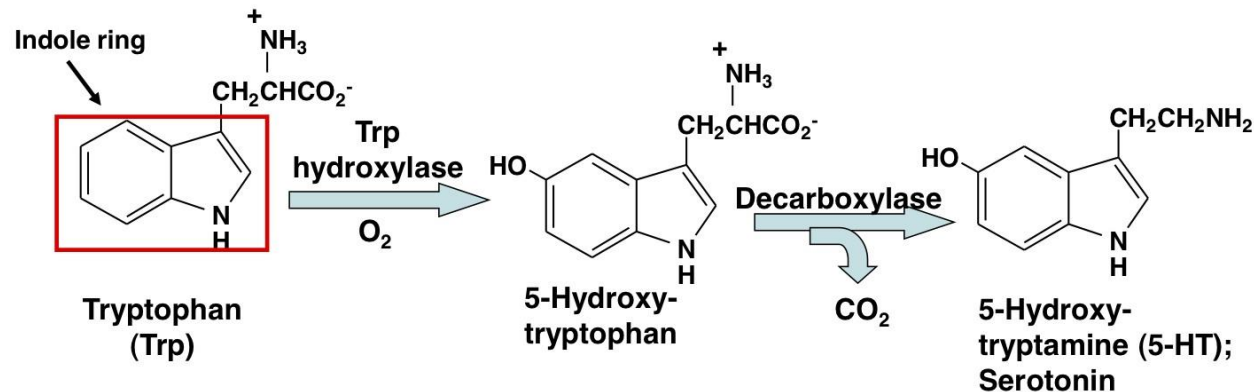


Dopamín je degradovaný monoamínooxidázou-B(MAO-B) a katechol-o-metyltransferázou (COMT) za vzniku dihydroxyfenyloctovej a homovanilínovej kyseliny.



# Serotonín, 5-HT, 5-hydroxy tryptamín

- spánok, príjem potravy, úzkosť, agresivita, sexuálna aktivita, nálada, vracanie, kontrola telesnej teploty a i.
- receptory: 5-HT<sub>1</sub>, 5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, ...
- úbytok serotonínu: poruchy spánku, depresia



# Kyselina $\gamma$ -aminomaslová, GABA

- hlavným inhibičným transmitterom v mozgu
- $GABA_A$  a  $GABA_B$  receptory
  - $GABA_A$ : spriahnuté s chloridovými kanálmi, otváranie kanálov a vtok  $Cl^-$  do bunky  $\rightarrow$  hyperpolarizáciou membrány  $\rightarrow$  zníženie bunkovej excitability
  - $GABA_B$ : sú spriahnuté s G-proteínom, aktivácia  $\rightarrow$  inhibícia adenylcyklázy  $\rightarrow$  inhibícia napäžovo závislých kalciových kanálov
- liečivá napomáhajúce účinku GABA sa používajú ako **anxiolytiká, hypnotiká, antikonvulzíva, myorelaxanciá**

# Glutamát

- spolu s aspartátom: excitačné AMK
- učenie, bolesť a pri neurotoxicite
- ligandy glutamátových receptorov →
  - prínos v terapii ochorení (predpokladá sa!): chronická bolesť, cievne mozgové príhody, epilepsia, Parkinsonova choroba, lieková závislosť

# ANTIPSYCHOTIKÁ



# ANTIPSYCHOTIKÁ (neuroleptiká)

- liečivá potlačujúce psychotické príznaky
- **psychóza** (vo všeobecnosti): skupina porúch, resp. príznakov, spojených so závažným porušením schopností človeka správne vnímať realitu a ovládať a riadiť vlastné správanie
- **schizofrénia**: často sa vyskytujúce a najlepšie preštudované psychotické ochorenie

# Schizofrénia

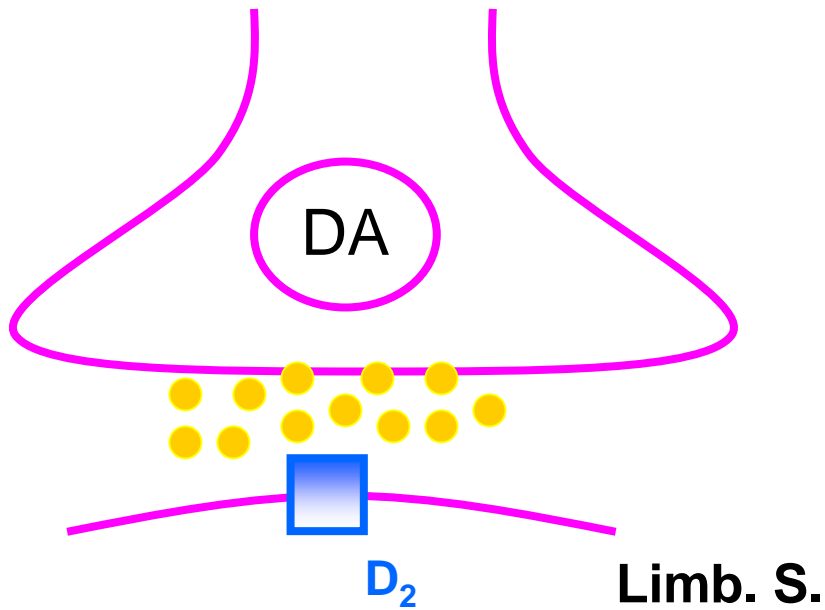
- vážna psychická porucha
- významne ovplyvňuje duševný život pacienta a sekundárne aj jeho blízkych
- celosvetovo schizofrénymi psychózami trpí asi 1 % populácie
- rovnomerné rozdelenie, bez ohľadu na pohlavie, krajinu či kontinent
  
- **PREJAVY:**
  - ▣ poruchy myslenia (bludné myšlienky)
  - ▣ poruchy vnímania (skreslené vnímanie, halucinácie)
  - ▣ poruchy emócií (neprimerané, paradoxné emocionálne reakcie na situácie)
  - ▣ poruchy správania
    - správanie pod vplyvom bludných myšlienok a presvedčení, nezmyselne aktívne správanie, alebo naopak výrazné spomalenie v správaní, apatia a nezáujem o seba i okolie

# Schizofrénia

- ❖ **pozitívne symptómy:**
  - halucinácie, bludy, nesúvislosť myslenia a reči, excitácia
- ❖ **negatívne symptómy:**
  - emočné sploštenie, anhedónia, bezcieľne správanie sa, pasivitou, ťažkosti v abstraktnom myslení, stereotypické myslenie, poruchy pozornosti
- faktory vyvolávajúce schizofréniu: genetická zložka, infekcie, životné prostredie, abnormálna autoimúnna reakcia, **výsledok nerovnováhy neurotransmitterov**
- **výsledok zvýšenej aktivity dopamínergického systému, značné zvýšenie D2 receptorov**

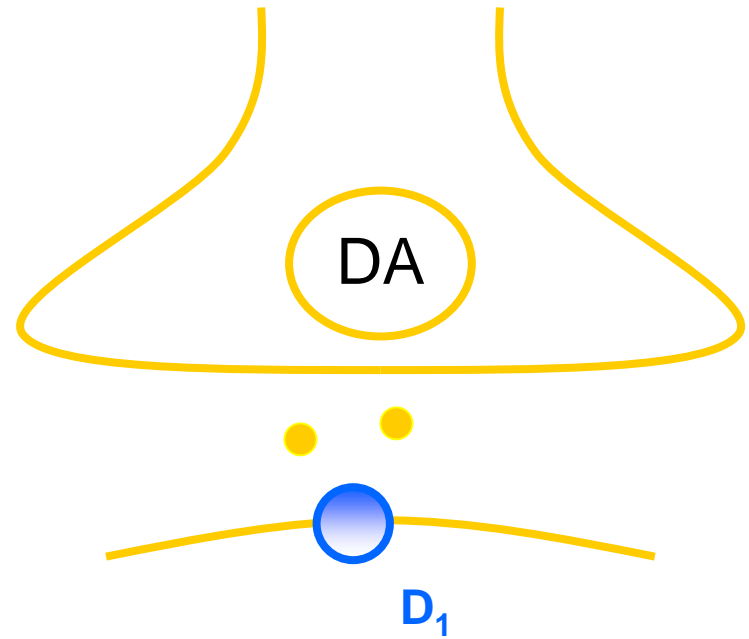
# Dopamín pri schizofrénii

Mezolimbecký systém  
Hyperdopaminergia



**Pozitívne S.**

Mezokortikálny systém  
Hypodopaminergia



**Negatívne S.**



## □ **Charakteristika schizofrénie:**

- chronické psychotické ochorenie charakterizované poruchami myslenia a redukovanou schopnosťou chápať realitu
- stimulanty, ktoré účinkujú cez dopamín môžu navodiť schizofrénii podobný stav (napr. amfetamíny)

?

- ? antipsychotický účinok až po niekoľkých týždňoch,  
(receptory blokované už o niekoľko minút)
- ? niekedy pacienti neodpovedajú na liečbu
- ? niektoré látky ovplyvňujúce iné NT ako dopamín majú  
antipsychotický účinok
- **iné neurotransmitery:** serotonín, glutamát, GABA, ACh

□ **Typické antipsychotiká:**

*Chlórpromazín, Levomepromazín, Prochlórperazín,  
Perfenazín, Tioridazín, Haloperidol, Droperidol*

□ **Atypické antipsychotiká:**

*Risperidon, Klozapín, Olanzapín, Quetiapín*

# MÚ neuroleptík

- tradičné neuroleptiká: **antagonisti dopamínových receptorov**
- môžu blokovat' aj adrenergné, cholinergné, 5-HT a histamínové receptory
- antipsychotický účinok je dôsledkom blokády dopamínových receptorov v lymbickom systéme

# NÚ neuroleptík

- nervové a psychické poruchy
- **extrapyramídový syndróm**
  - ▣ **Parkinsonizmus:** svalová rigidita, tremor, hypokinézia, posturálna instabilita
  - ▣ **tardívna dyskinézia:** častejšie u starších žien, pohyby tvárových svalov a jazyka: permanentné žuvanie, protrúzia jazyka, grimasy, pohyby končatín, kt. môžu byť rýchle, trhavé alebo napodobňujúce tanec
- atypické antipsychotiká: menej NÚ
  - ▣ najväčšiu výhodu atypických antipsychotík v porovnaní s typickými sa považuje výrazne **nižší potenciál indukovať extrapyramídové nežiaduce účinky**, min. ovplyvnenie hladiny prolaktínu, ovpl. pozitívne aj negatívne symptómy

- **neuroleptický malígny syndróm:** horúčka, svalová rigidita, delírium, kolísavý krvný tlak, nepravidelnosti srdcového rytmu
- ortostatická hypotenzia, búšenie srdca, sucho v ústach, poruchy videnia, obstipácia, retencia moču, zvyšovanie hmotnosti, gynekomastia, alergické reakcie, fotosenzibilita

## Klozapín

- prototyp atypických antipsychotík
- menej EPS, nespôsobuje tardívnu diskinezú a nezvyšuje hladinu prolaktínu
- blokáda receptorov (sér., dop., his., adren.)
- terapia psychóz rezistentných na terapiu inými antipsychotikami
- antipsychotický účinok → objavuje sa po niekoľko týždňovej terapii
- max. účinok → niekoľkomesačná terapia

## □ NÚ:

- agranulocytóza (0,5 - 2% pacientov) a je často fatálna → pravidelná kontrola krvného obrazu
- možné riziko fatálnej myokarditídy (hlavne v prvom mesiaci terapie)
- vysoké dávky → riziko kŕčov
- sedácia, ↑ telesnej hmotnosti, ortostatická hypotenzia, sucho v ústach



# ANTIDEPRESÍVA



# ANTIDEPRESÍVA


- **Depresia** patrí spolu s **mániou** medzi afektívne psychické poruchy. Podľa WHO patrí medzi najurgentnejšie zdravotné problémy v celosvetovom meradle;
- **Depresia** je charakterizovaná chorobným smútkom, veľmi intenzívnym pocitom „zlého cítenia sa“, je spojená s apatiou, smútkom, stratou životného optimizmu, stratou chuti do jedla, insomniou alebo hypersomniou, neschopnosťou koncentrovať sa, myšlienkami na smrť a samovražednými sklonmi;





Čím  
chceš  
být?

Asi  
papíerom.

- 
- opakom depresie je **mánia**
  - nadmerná bujarosť, entuziazmus, nadmerná sebadôvera a niekedy agresivita
  - u mániodepresívnej psychózy sa obdobia mánie striedajú s obdobiami depresie

# Antidepresíva

- Inhibítory MAO
- Tricyklické antidepresíva
- Selektívne inhibítory spätného vychytávania serotonínu (SSRI)

# Inhibítory MAO (tymoeretiká)

- dôležitá inhibícia **MAO-A** → podieľa sa na biodegradácii monoamínov (noradrenalín, serotonín)
- využívanie v klinickej praxi **obmedzené** → **NÚ** a možné interakcie s:
  - **liekmi** (sympatikomimetiká)
  - **zložkami potravy**: strava bohatá na tyramín
    - (tvrdé sry, červené víno, káva, konzervované rybie výrobky, strukoviny) → hypertenzná kríza
- antidepresívny účinok po 2-3 týždennej terapii
- **Moklobemib**



# Tricyklické antidepresíva TCA

- zvyšujú hladinu NA, serotonínu a čiastočne aj dopamínu inhibíciou ich spätného vychytávania do presynaptického nervového vlákna → **terapeutický účinok**
- blokujú M receptory, H<sub>1</sub>-histamínergické a  $\alpha$ <sub>1</sub>-adrenergické receptory → **NÚ** → kardiotoxické a hypotenzívne účinky, sedatívne účinky, ↑ telesnej hmotnosti
- antidepresívny účinok po 2–3 týždňoch
- **NÚ**: ospalosť, letargia, anxiózne stavy, suchosť v ústach, retencia moču, obštipácia, poruchy videnia...
- *Imipramín*

# SSRI

- blokáda spätného vychytávania serotonínu
- výrazne nižšia blokáda vychytávania NA, blokáda  $\alpha_1$ -, H1-, muskarínových receptorov → slabšie kardiotoxické a hypotenzívne účinky, slabší sedatívny účinok, minimálne alebo žiadne zvyšovanie telesnej hmotnosti
- kombinácia s IMAO → „sérotónínergický syndróm“ : triaška, svalové zášklby, zmätenosť, hnačka, hypertenzia, tachykardia až kardiovaskulárny kolaps.
- terapeutický účinok až po určitej dobe
- *Fluoxetín, Citalopram, Fluvoxamín*





# Antimaniká

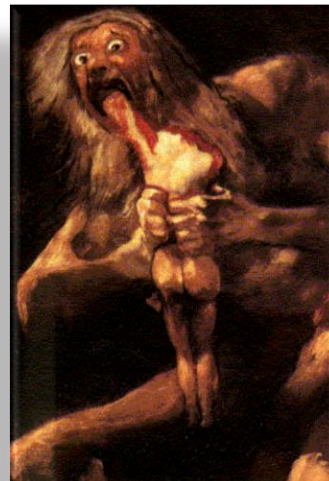
- depresia a mánia môžu byť súčasťou bipolárnej afektívnej poruchy
- **MÁNIA**
  - zmeny nálad
  - euforickosť
  - veľavravnosť
  - prehnaná sebadôvera
  - nedokončovanie činností
  - zvýšená motorika
  - zvýšená dráždivosť
  - zrýchlené životné tempo
  - nespavosť



# Liečivá mánie

## Li

- mechanizmus účinku nie je známy
- terapia akútnych mánických epizód a ich prevencia
- po dosiahnutí rovnovážneho stavu *Li* v cerebrospinálnom moku asi 40 – 50% z plazmatickej koncentrácie
- asi 95% podaného  $\text{Li}^+$  sa vylučuje močom



Francisco Goya

- **NÚ:**
- závislé od plazmatickej koncentrácie
- úvod terapie → jemný tremor rúk, polyúria, smäd, nauzea
- prvé príznaky intoxikácie → vracanie, hnačka, svalová slabosť, strata koordinácie
- pri vyšších dávkach → tinitus, ataxia, poruchy videnia, polyúria
- plazmatická koncentrácia nad  $3,0 \text{ mmol.l}^{-1}$  → kompletný klinický obraz intoxikácie
- zvýšené riziko toxicity: pacienti s renálnymi alebo kardiovaskulárnymi ochoreniami, pri dehydratácii a hyponatrémii **PIŤ !!!**

## □ NS:

- tremor, zášklby svalov, hypertónia, ataxia, ospalosť, zmätenosť, halucinácie,...

## □ KVS:

- dysrytmie, hypotenzia, bradykardia, periférny cirkulačný kolaps

## □ Urogenitálny trakt:

- glykozúria, albumínúria, polyúria

## □ Koža:

- akné, psoriáza, kožné vredy, suché a tenké vlasy, alopecie

## □ Ostatné:

- poruchy videnia, suché ústa, impotencia, strata hmotnosti, bolesti hlavy, horúčky,...

# ANXIOLYTIKÁ A HYPNOTIKÁ

- **anxiolytiká** sú látky používané na zmiernenie anxiózných stavov, **hypnotiká** na liečbu insomnie
- **anxiolytiká** (antifobiká) odstraňujú symptómy úzkosti a strachu, nespavosť, predráždenosť, mrzutosť, bolesť hlavy



# Fyziológia spánku



- spánok patrí medzi základné biologické potreby ako sú jedlo, pitie → je nevyhnutný pre život človeka a zvierat
- pokusná myš po 21 dňoch nespania umrie na chaos v riadiacich štruktúrach mozgu
- najdlhšie vydržal nespáť Randy Gartber v r. 1961 – 265 hod = 11 dní
- telo odpočíva, funkcie jednotlivých systémov sa spomalia a rozbehnú sa regeneračné procesy

# Poruchy spánku - príčiny

1. stres počas dňa
2. depresie
3. nespavosť v priebehu tehotenstva
4. orgánové ochorenia
5. konzumácia kofeinových nápojov v neskorých hodinách  
(káva, čaj, Coca-Cola)
6. prejedanie sa alebo nadmerné pitie
7. vysadenie ukludňujúcich liekov alebo liekov na spanie
8. nedostatok telesného pohybu počas dňa
9. s vekom klesajúca potreba spánku



# Klasifikácia porúch spánku

- **Insomnia = nespavosť**
  - **prechodná (dočasná) insomnia:** trvá niekoľko nocí
  - **krátkodobá insomnia:** dva až štyri týždne slabého spánku
  - **chronická insomnia:** slabý spánok, ktorý sa vyskytuje takmer každú noc a trvá to už mesiac alebo viac
  
- **Hypersomnia = nadmerná chorobná spavosť**
  
- **Narkolepsia = záchvatovitá spavosť**



# Nefarmakologická intervencia

- ❑ vyhýbať sa spánku v priebehu dňa
- ❑ pravidelná pohybová aktivita (najneskôr 4-6 h pred spánkom)
- ❑ vstávať v rovnakej dennej dobe
- ❑ vyhýbať se pred spaním psychoaktívnym látkám (alkohol, kofeín, nikotín)
- ❑ odstrániť viditeľné (tikajúce) hodiny zo spálne
- ❑ nebyť v posteli dlhšie ako inokedy, ako je potrebné

# HYPNOTIKÁ

- **Insomnia** → ovplyvnenie zdravia človeka, jeho schopností a kvality života
- Prvý krok → **stanoviť príčinu**
  - somatické choroby (artritída)
  - psychické poruchy (depresia)
  - lieky (stimulanciá CNS)
  - faktory okolitého prostredia (nočný hluk)
  - návyky (denný spánok)

**Použitie hypnotík** → iba v prípade, ak nefarmakologické ovplyvnenie spánku bolo neúčinné.

# Benzodiazepíny

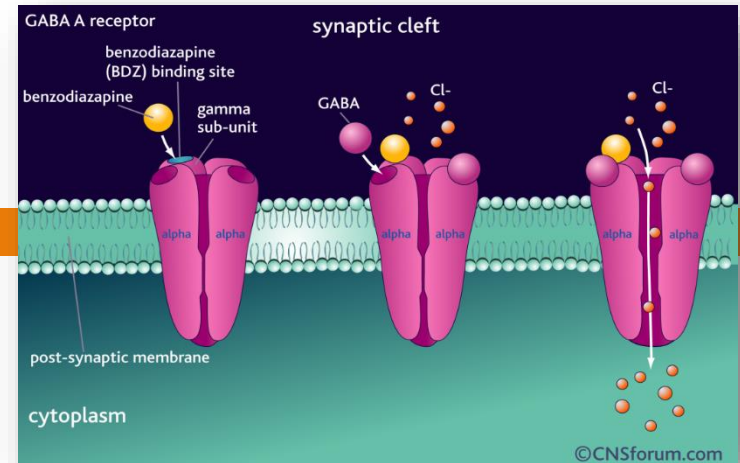
- **Účinok:** anxiolytický, hypnotický, sedatívny, protikrčový, myorelaxačný
- **Klinické použitie:** odstránenie strachu a napätia, pomocná liečba chronického alkoholizmu, status epilepticus, poruchy spánku
- *diazepam, medazepam, oxazepam, lorazepam, alprazolam, klonazepam, klobazam,...*

# Benzodiazepíny

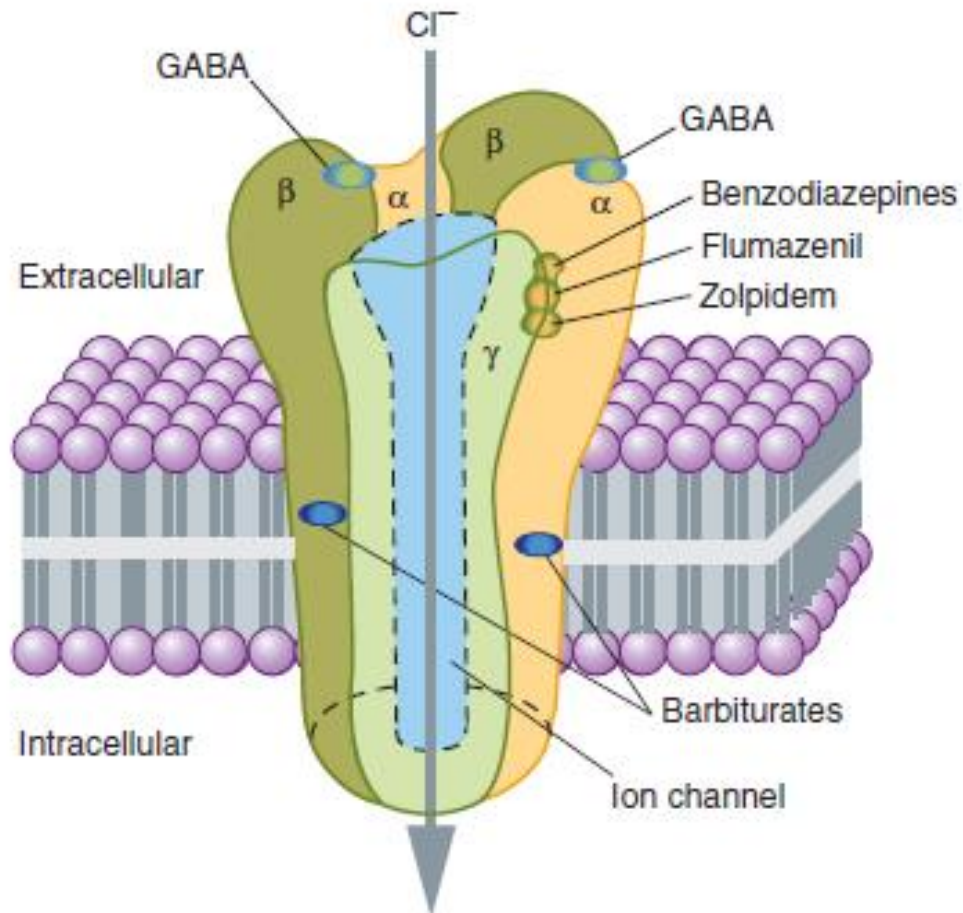
□ prvý = chlórdiazepoxid (1961)

□ **MÚ:**

- uľahčujú väzbu GABA a zosilňujú jej inhibičný účinok na  $GABA_A$  rec.
- zvyšujú frekvenciu otvárania  $Cl^-$  kanála
  - → hyperpolarizácia membrány, blokáda akčného potenciálu
- k účinku nutná prítomnosť GABA
- nemajú antipsychotický ani analgetický úč.
- antagonista = **FLUMAZENIL**  
(*Flumazenil Pharmaselect*)



# GABA<sub>A</sub> receptorový komplex



## □ ROZDELENIE:

### □ v závislosti od **biologického polčasu**:

#### ■ krátkodobo účinné

- oxazepam, *triazolam*, midazolam

#### ■ stredne dlhodobo účinné

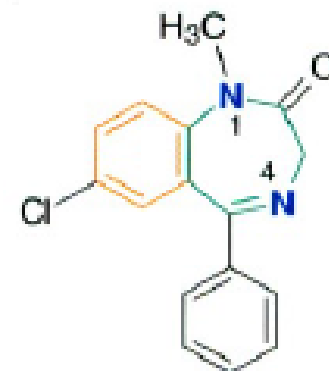
- *nitrazepam*, *flunitrazepam*, alprazolam

(*Frontin*, *Neurol*, *Xanax*), *lorazepam*, *temazepam*

#### ■ dlhodobo účinné

- diazepam (*Apaurin*), klonazepam (*Rivotril*), chlórdiazepoxid

### □ účinok môže byť predĺžený aktívnymi metabolitmi (*nordiazepam*)



diazepam

1,4-benzodiazepin

## ■ z terapeutického hľadiska:

- látky samy o sebe neúčinné → farmakologicky účinné metabolity
  - chlórdiazepoxid, klorazepát, medazepam (*Ansilan, Rudotel*), flurazepam, klonazepam
  - vhodné na dlhodobú terapiu
- látky samy o sebe účinné → ďalšie účinné metabolity (diazepam - nordiazepam)
- látky samy o sebe účinné → neúčinné metabolity
  - na krátkodobú terapiu - indukcia spánku (triazolam, brotizolam) príp. ako úvod do CA (midazolam i.v.)
  - oxazepam, bromazepam (*Lexopam*)

## □ NÚ:

- ospalosť, zmätenosť, znížená koordinácia pohybov
- poruchy pamäti, u starších anterográdna amnézia
- teratogénny úč. v I. trimestri gravidity
- podanie počas pôrodu → depresia dýchania, hypotónia a hypotermia u novorodencov
- u starších pacientov (s cerebr. sklerózou) → excitácia



## □ somatické príznaky

- kožné reakcie, závrate, obstipácia, strata libida, menštruačné poruchy, zvýšenie chuti do jedla; znížená ventilácia (u pacientov s och. bronchov)
- akútna (hypnotický úč.) a chronická **toxicita** (tolerancia a závislosť)
- prerušenie terapie → abstinenčné príznaky
  - nespavosť, úzkosť, podráždenosť, triaška, kŕče

□ **Ll:**

- látky tlmiace CNS → supresia dýchania, kóma
- myorelaxanciá → zosilnenie účinku

□ **Kl:**

- myasthenia gravis
- ťažké poškodenie pečene a obličiek
- glaukóm
- I. trimester gravidity, kojenie

□ **I:**

- redukcia anxiózných stavov a agresivity
  - diazepam, alprazolam (panické poruchy)
- sedácia a indukcia spánku
  - nitrazepam, midazolam, brotizolam, estazolam, quazepam, temazepam
- zníženie svalového tonusu a ovplyvnenie koordinácie
  - diazepam (sclerosis multiplex, mozgová obrna)
- protikrčový účinok
  - klonazepam (chron. terapia epilepsie), diazepam (status epilepticus, grand mal), lorazepam
- abst. syndróm u alkoholikov
  - diazepam, oxazepam
- premedikácia pred chirurgickými zákrokmi

# NOVŠIE HYPNOTIKÁ

## **zolpidem, zopiklon**

- **nebenzodiazepínové hypnotiká**
- **rýchly nástup účinku**
- **minimálne riziko vzniku závislosti**
- **selektívne sa viaže na omega-1 podjednotku GABA receptora**
- **NÚ nevýrazné: ospalosť, nauzea, bolesti hlavy**

# PSYCHOSTIMULANCIÁ

- zvýšenie synaptickej koncentrácie neuromediátorov
- centrálna analeptický úč. (stimulácia dychového a vazomotorického centra)
- povzbudenie psychickej výkonnosti, najmä keď sa jedná o psychickú únavu
- používajú u stavov hypersomnie a narkolepsie a na odstránenie nežiaduceho útlmového účinku pri liečení neuroleptikami
- !!! možný vznik závislosti

# Metylantíny

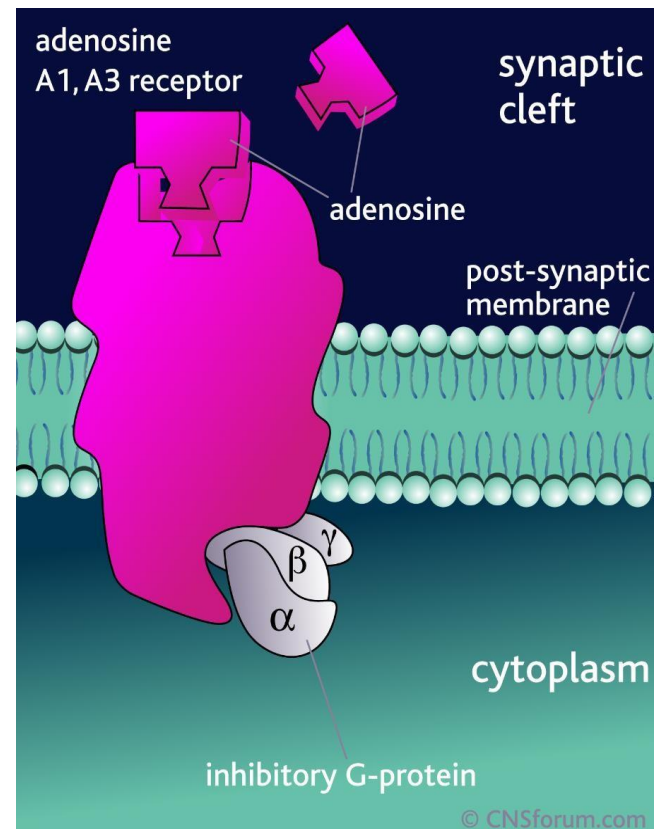
## □ přírodní látky (28 druhov rastlín)

- káva (*Cofea arabica*, *Cofea robusta*)
- čaj (*Camellia sinensis*)
- čokoláda (*Theobroma cacao*)
- kola (*Rex vomitoria*)

## □ kofeín, teofylín, teobromín



- **MÚ:**
- adenzín nie je neurotransmitter, ale neuromodulátor
- ovplyvňuje NA, D, ACh, glutamát a GABA
- 4 typy receptorov:  $A_1$ ,  $A_{2A}$ ,  $A_{2B}$ ,  $A_3$
- *kofeín* → blokáda A receptorov
  - ▣ (aj ostatné MX) = antagonista
- inhibícia fosfodiesterázy (PDE)
- zvýšenie koncentrácie cAMP





□ **FK:**

- aplikácia *p.o.* alebo *i.v.*
- malá terapeutická šírka (sérový monitoring)
- eliminačný  $t_{1/2} = 3 - 10$  hodín (dlhší v tehotenstve)
- koncentrujú sa v materskom mlieku

□ **NÚ:**

- insomniá, anxiózne stavy, iritabilita
- bolesti hlavy, vracanie, svalová triaška a kŕče, tachykardia
- **ANTIDOTUM** = hypnotiká



# Kofeín



- **Psychostimulačné účinky**
- **50 - 200 mg** pôsobí povzbudivo na mozgovú kôru
- → 1-2 šálky
- zvýšená pohotovosť, pozornosť, rýchlejšie myslenie
  - zníženie únavy a potreby spánku
  - jemná motorická koordinácia a presnosť môžu byť narušené
  
- **1,5 g/deň**
- → 12 -15 šálok
  - agitovanosť, anxiozita, tremor, búšenie srdca, insomnia

- Srdce: ↑ frekvencie a kontrakcie
- dilatácia hladkého svalstva bronchov
- ↑ diurézy – vazodilatácia v obličkách
- stimulácia kostrových svalov
- ↑ sekrécie žalúdočných štiav

# Budivé amíny

- nepriamy sympatikomimetický účinok a výrazný psychostimulačný efekt
- **NÚ:** euforizujúci účinok, vytvára sa na nich psychická aj fyzická závislosť → obmedzené terapeutické využitie
- *amfetamín, fenmetrazín, metylfenydát, efedrín*

# Anorektiká

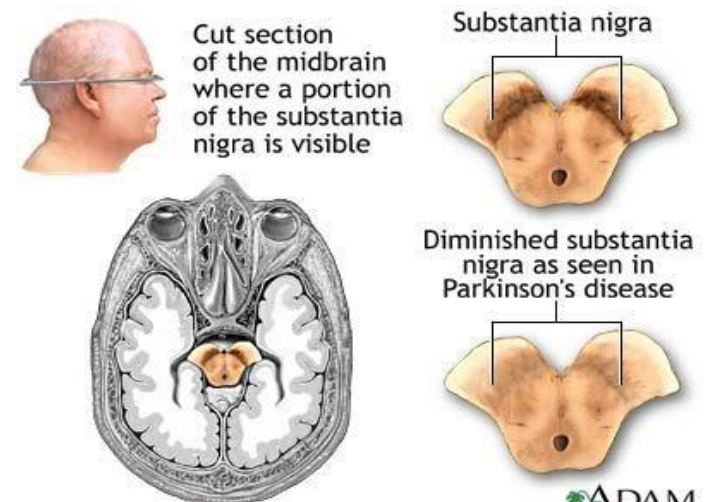
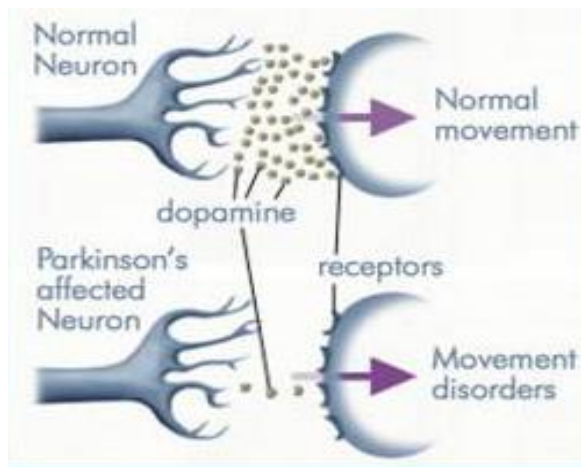
- potláčajú subjektívny pocit hladu
- používajú sa deriváty budivých amínov, u ktorých je psychostimulačná zložka menej zvýraznená
- terapeutický účinok je možné dosiahnuť iba pri súčasnom dodržiavaní zásad nefarmakologickej terapie, t.j. znížený príjem potravy a zvýšený výdaj energie
- *mazindol, sibutramín*

# Antiparkinsoniká



## Parkinsonova choroba

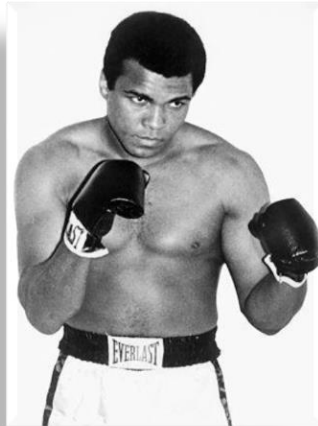
- tremor, svalová rigidita, hypokinézia, kľudová triaška, vegetatívne príznaky (slinenie,...)
- **VZNIK:** progresívna degenerácia (odumieranie) dopaminergných neurónov v substantia nigra, kt. produkujú dopamín → nerovnováha medzi inhibičným účinkom dopamínu a excitačným účinkom Ach
- strata cca 70% DA neurónov v čase objavenia sa príznakov



# Známe osobnosti s PCh



Michael J. Fox



Muhammad Ali



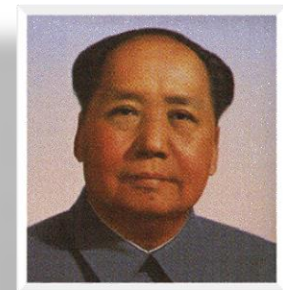
Katharine Hepburn



Ján Pavol II



Johnny Cash



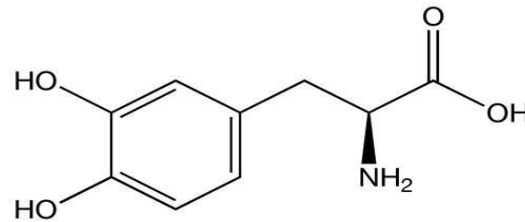
Mao Tse Tung

- látky saturujúce dopamín:
  - *levodopa*
- agonisty dopamínových receptorov:
  - *bromokriptín, ropinirol, pramipexol, karbegolín*
- látky zvyšujúce účinok dopamínu
  - *selegilín, tolkapon, entakapon*
- látky zvyšujúce uvoľňovanie dopamínu:
  - *amantadín*
- látky blokujúce účinok acetylcholínu:
  - *biperiden, procyklidín, trihexyfenidil*

# Látky saturující dopamín

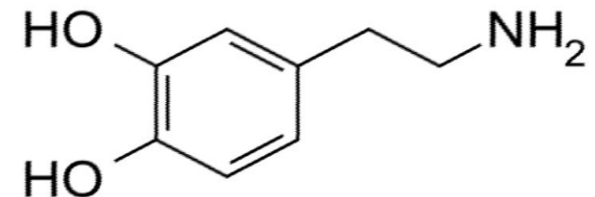
## □ Levodopa

- liek 1. voľby
- preniká cez hematoencefalickú bariéru
- v bazálnych gangliách je metabolizovaná na dopamín



## □ Dopamín

- nepreniká cez hematoencefalickú bariéru





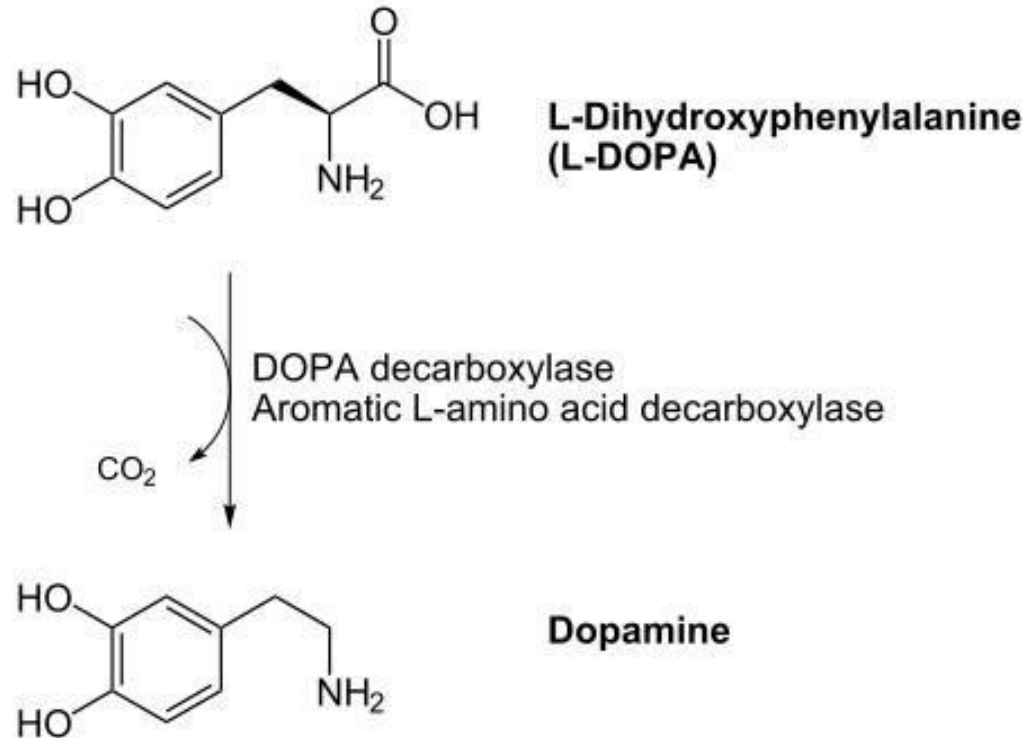
# Antiparkinsoniká

## L-DOPA

- **Klinické použitie:**
- *L-DOPA* prirodzeným prekurzorom dopamínu
- *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)

- **FK:**
- rýchle vstrebávanie z GIT
  
- do mozgu preniká iba **1-3%** podanej L-DOPY
  - ostatok metabolizovaný na dopamín extracerebrálne
  
- L-dopa + **karbidopa** (inhibítor dopa dekarboxylázy)  
→ do mozgu až **10%**

## L-DOPA je konvertovaná na dopamín DOPA-dekarboxylázou



# Antiparkinsoniká

- **NÚ:**
- **akútne**
  - nauzea, vracanie, anorexia
  - poruchy spánku, nočné mory, agitovanosť, halucinácie
- **chronické podávanie**
  - zhoršenie príznakov Parkinsonovej choroby

# Antiparkinsoniká

- *bromokryptín, pergolid, pramipexol, amantadín, selegilín, baklofén*
- nové antiparkinsoniká
  - inhibitory katechol-O-metyltransferáz
    - *entakapon, tolkapon*

L-dopa + inhibitor dopadekarboxylázy + entakapon / tolkapon

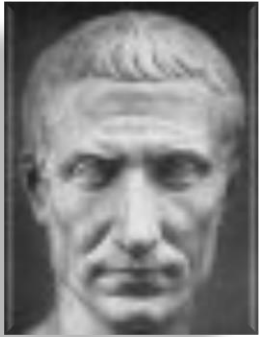
# Antiepileptiká

## Epilepsia:

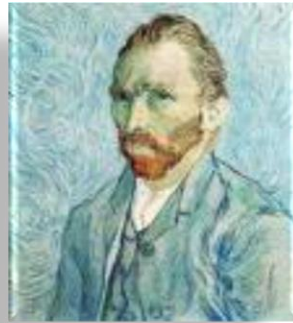
- **chronická neurologická porucha** manifestujúca sa opakovanými epileptickými záchvatmi, ktoré sú výsledkom paroxyzmálnych, nekontrolovaných výbojov neurónov v CNS (sivá hmota)



# Známe osobnosti s epilepsiou



Caesar



Vincent van Gogh



Alfred Nobel



Dostojevski



Napoleon  
Bonaparte



Lenin

## ▣ delenie generalizovaných záchvatov:

### ■ **GRAND MAL** (prim. tonicko-klonické)

- pád na zem, bezvedomie, svalové spazmy; nepravidelné dýchanie, otvorené oči nereagujúce na svetlo, zvýšené vylučovanie slín, pohryzenie do jazyka
- po záchvate → dezorientácia, únava, pacient si záchvat nepamätá

### ■ **PETIT MAL** (absencie)

- krátka porucha vedomia, bez kŕčov a pádu; pacient sa zarazí, zablúdi do prázdna
- po návrate vedomia → pokračovanie v činnosti



# 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

# 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 (pravidelné)**
- ⑨ kontrola plazmatických hladín liekov
- ⑩ kontrola biochemických a hematologických parametrov

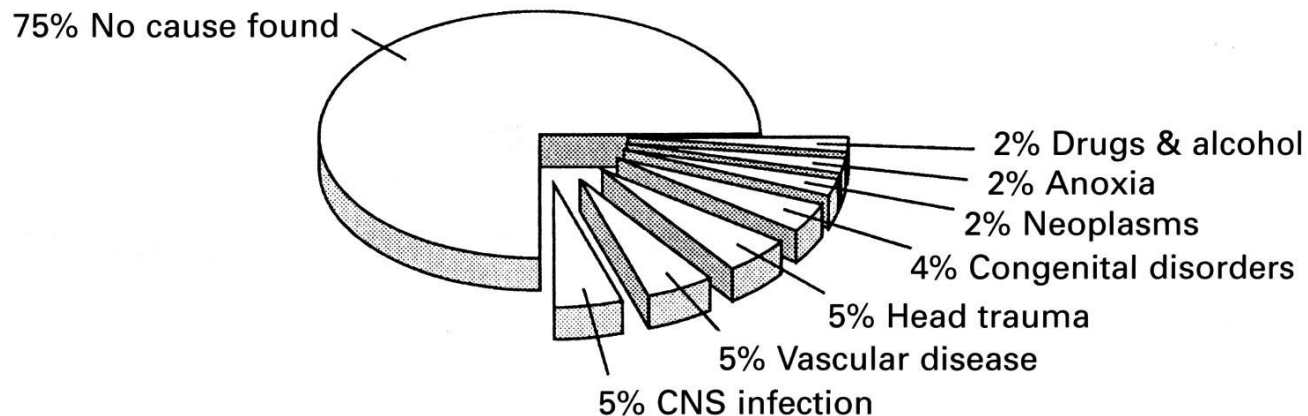
## □ MÚ:

### □ Látky zvyšující inhibičný účinek GABA

- (napr. barbituráty, benzodiazepíny, vigabatrín, gabapentín, kyselina valproová)

### □ Látky inhibující sodíkový kanál

- (fenytoín, karbamazepín, lamotrigín)



# Benzodiazepíny

## □ *Diazepam*

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

## □ *Lorazepam*

- ako diazepam, účinnejší

## □ *Klonazepam*

- dlhodobo pôsobiaci, absencie, myoklonické záchvaty, vysoko účinné antiepileptikum

## □ *Nitrazepam*

- niektoré formy myoklonických záchvatov



## KYS. VALPROOVÁ

- ▣ terapia **absencií**, ale aj generalizovaných foriem a parc. záchvatov, profylaxia migrény
- ▣ **MÚ:**
  - inhibícia GABA transaminázy → zvýšenie aktivity GABA
  - stimulácia aktivity dekarboxylázy kys. glutámovej
  - inhibícia  $\text{Na}^+$  a  $\text{Ca}^{2+}$  kanálov v neurónoch
- ▣ môže sa kumulovať v rastúcich kostiach, spôsobiť **rázštep chrbtice** (spina bifida) → **KI** v tehotenstve

- **NÚ:**
- nauzea, vomitus, bolesti brucha  
(postupné zvyšovanie dávky)
- priberanie na hmotnosti a vypadávanie vlasov  
(asi 10 % pacientov)
- **hepatotoxicita !!!**  
(sledovať pečeňové testy pred a počas liečby)
- možný teratogénny účinok

Ďakujem za pozornosť 😊