

Neurofyziologické podklady a možnosti farmakologického ovlivnění neurorehabilitace

Mgr. Přemysl Vlček, Ph.D.

Klinika rehabilitačního lékařství FNKV, 3LF UK

Národní ústav duševního zdraví, Klecany



Medikamentózní léčba v neurorehabilitaci

- Rozmanité neurologické nemoci a funkční důsledky
- Význam individuálního přístupu k medikaci na základě mnoha faktorů
- Kombinovaný terapeutický přístup: neurorehabilitace & farmakoterapie

Individuální přístup

- Individuální přístup k medikaci znamená, že léčba je přizpůsobena specifickým potřebám a okolnostem jednotlivce, místo toho, aby byl používán jednotný standardní postup. Zde je několik důvodů, proč je tento přístup k medikaci důležitý:
- **Genetická variabilita (CYPy):** Každý z nás má unikátní genetický kód, což může ovlivnit, jak reagujeme na určité léky. Například někteří lidé mají genetické varianty, které ovlivňují metabolické cesty, které léky v těle zpracovávají (typicky CYP2D6). Tito lidé mohou potřebovat jinou dávku nebo jiný lék než někdo jiný.
- **Současná léčba:** Pacienti, kteří užívají více léků současně, mohou mít riziko interakcí mezi léky. Individuální přístup umožňuje lékařům přizpůsobit léčbu tak, aby minimalizovali tato rizika.
- **Zdravotní stav:** může ovlivnit, jak tělo reaguje na léky. Například pacient s onemocněním ledvin může potřebovat nižší dávku léku, než by bylo obvyklé.

Individuální přístup

- **Věk:** Děti a starší dospělí často reagují na léky jinak než mladí dospělí. Jejich metabolismus, funkce orgánů a imunitní systém mohou ovlivnit potřebu upravit dávkování.
- **Osobní preference a hodnoty:** Někteří pacienti mohou mít obavy nebo otázky týkající se vedlejších účinků, nákladů nebo zásad léčby. Individuální přístup umožňuje lékařům a pacientům diskutovat o možnostech a najít řešení, které je pro pacienta nejvhodnější.
- **Sociální a kulturní faktory:** Kulturní a sociální faktory, včetně jazykových bariér, náboženských přesvědčení a způsobů života (životní styl), mohou ovlivnit léčbu. Individuální přístup bere v úvahu tyto faktory, aby bylo zajištěno, že léčba je efektivní a vhodná pro pacienta.
- Když lékaři a další zdravotní pracovníci přijímají individuální přístup k medikaci, mohou lépe reagovat na jedinečné potřeby a okolnosti svých pacientů, což vede k efektivnější a bezpečnější léčbě.

Věk pacienta a farmakokinetika

- Věk pacienta může významně ovlivnit farmakokinetiku, což je obor zkoumající, jak tělo ovlivňuje léky po jejich podání, včetně procesů absorpce, distribuce, metabolismu a exkrece (ADME). Tady je stručný přehled, jak věk ovlivňuje tyto farmakokinetické procesy:
- **Absorpce:**
 - **Novorozenci a kojenci:** Může být pomalejší nebo neúplná absorpce léků v důsledku snížené kyselosti žaludku nebo pomalejšího prázdnění žaludku.
 - **Starší dospělí:** Změny v žaludeční pH, snížený průtok krve do střeva a snížená pohyblivost mohou ovlivnit rychlost a míru absorpce léků.
- **Distribuce:**
 - **Novorozenci a kojenci:** Mají vyšší obsah vody a nižší obsah tuku v těle, což může ovlivnit distribuci léků. Také mohou mít nižší hladinu plazmatických proteinů, což může ovlivnit vazbu léků na proteiny.
 - **Starší dospělí:** S věkem se zvyšuje tělesný tuk a snižuje se tělesná voda, což může ovlivnit distribuci léků, zejména těch, které se vážou na tuky.

Věk pacienta a farmakokinetika

- **Metabolismus:**

- **Novorozenci:** Mnoho enzymů potřebných k metabolismu léků v játrech je v raném věku méně aktivních, což může zpomalit metabolismus některých léků.
- **Starší dospělí:** S věkem může dojít ke snížení funkce jater a snížení průtoku krve v játrech, což může zpomalit metabolismus léků.

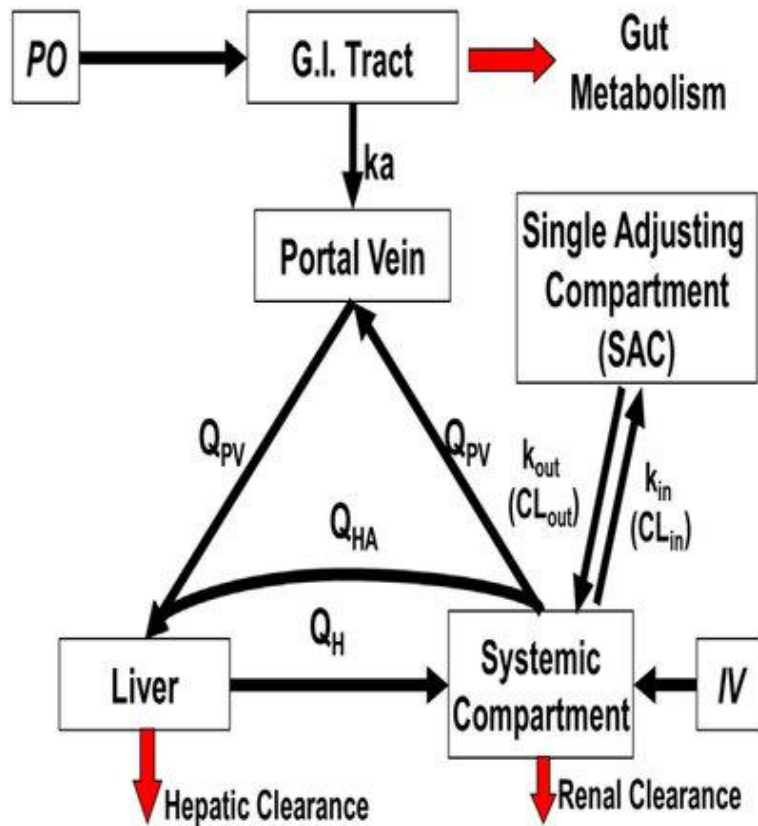
- **Exkrece:**

- **Novorozenci:** Funkce ledvin je v raném věku snižena, což může ovlivnit vylučování léků močí.
- **Starší dospělí:** Funkce ledvin často klesá s věkem, což může zpomalit exkreci mnoha léků a zvyšovat riziko toxických účinků.

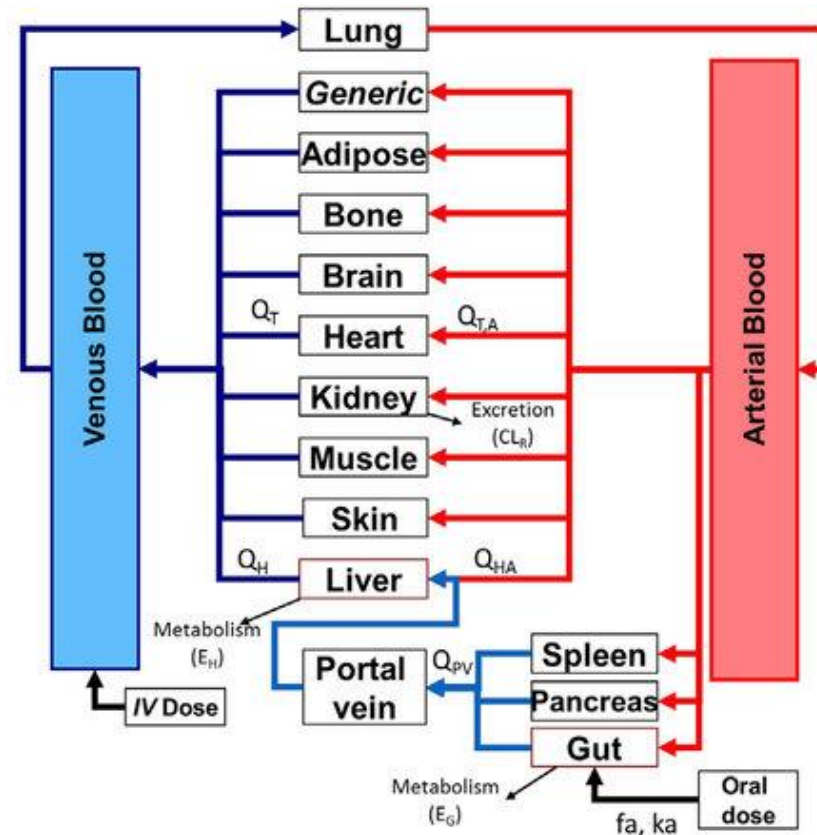
Věk pacienta a farmakokinetika

- Z těchto důvodů je důležité přizpůsobit dávkování a volbu léků věku pacienta, aby se dosáhlo optimálních terapeutických účinků a minimalizovaly se vedlejší účinky. Důležité jsou pediatrické nebo geriatrické dávkovací pokyny, aby bylo zajištěno správné a bezpečné podání léků různým věkovým skupinám.

Na fyziologickém podkladě založený farmakokinetický model (PBPK)



A



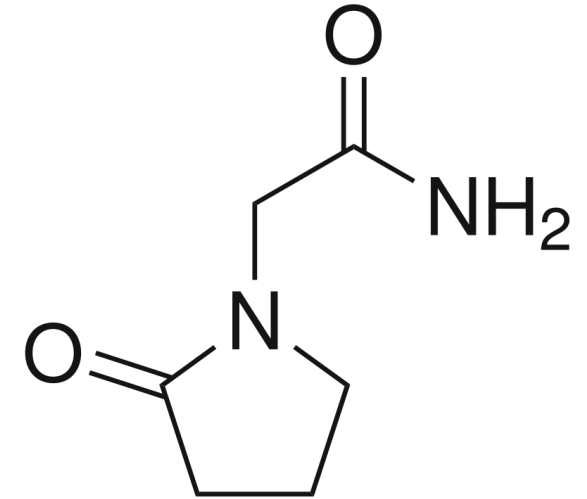
B

Farmakoterapie v neurorehabilitaci

- Hlavní indikace farmakoterapie v rámci neurorehabilitace
 - Poruchy vnímání (kognitiva)
 - Bolest (analgetika)
 - Pohybové poruchy (různé)
 - Afázie (bromokriptin)
 - Deprese (antidepresiva, SNRI – duloxetin)
 - Epilepsie (antiepileptika)
 - Spasticita (antispastika – baklofen, tizanidin; myorelaxancia)
 - Inkontinence (agonisté beta3R (mirabegron), antimuskarinika (fesoteridin))
 - Obstipace (laxancia)

Farmakoterapie v neurorehabilitaci

- Studie o působení medikamentózní terapie s cílem podpořit neuronální plasticitu byly prováděny na celé řadě různých substancí.
- **Nootropika**
 - Pozitivní ovlivnění vigility
 - Používána zejména na základě jejich excitatčního, disinhibičního a převážně stabilizujícího působení.
 - Zvýšení utilizace glukózy v mozku
 - Snížení acetylcholinového obratu (turnover)



piracetam

Farmakoterapie v neurorehabilitaci

- Tyto substance ovlivňují procesy centrální reorganizace a patří k nejčastěji používaným lékům během neurorehabilitace u pacientů s poškozením CNS.
- Klinické působení nootropik spočívá v postulovaném vlivu na zvýšení motorických a mentálních schopností.
- Nejznámější látky jsou piracetam a pyritinol, extrakty z ginko biloba.
- U nás méně dostupné jsou z racetamů aniracetam, oxiracetam, phenylpiracetam.

Farmakoterapie v neurorehabilitaci

- Racetamy jsou stále zkoumanou skupinou pro vývoj nových léčiv (antiepileptika: levetiracetam, brivaracetam, seletracetam).
- Piracetam je alosterický modulátor AMPA receptorů, má i cholinergní účinky.
- Zlepšuje reologické vlastnosti krve (výhodné po CMP).
- Nutné vyšší dávkování 2,4-4,8 g/den, případně více.

Farmakoterapie v neurorehabilitaci

- Sympatikomimetika v neurorehabilitaci (psychostimulancia)
 - Ovlivnění noradrenergního a dopaminového systému
 - Aktivace CNS, zvýšení psychického náboje, nálady, výkonu
 - Přechodný efekt následovaný útlumem
 - Nálezy o zlepšení výstupů fyzioterapie facilitované D-amfetaminem nebyly potvrzeny ve studiích s větším počtem pacientů
 - Návykový potenciál
 - Vazokonstrikce

Farmakoterapie v neurorehabilitaci

- Vhodnější ze stimulačně působících léčiv jsou látky, které ovlivňují NA a D systém „regulační cestou“ (reuptake, cílená downregulation, upregulation)
- Fluoxetin (ovlivňuje i dopaminový transportér –dat a působí inhibičně na 5HT-2C R) zvyšuje aktivaci M1 kortexu (fMRI), zlepšuje i motorické výstupy z rehabilitace – po půl roce již není efekt signifikantní
- Metylfenidát (NDRI) – má svůj postakutní efekt u pacientů rehabilitujících po CMP

Farmakoterapie v neurorehabilitaci

- Amantadin je antag. nikotinových receptorů, dopaminový agonista, nekomp. NMDA antagonist, antagonist M2 protonového kanálu - antivirotikum proti chřipce A
 - zabraňuje úniku virového genetického materiálu z endosomu napadené buňky do cytoplasmy.
- Využíván v léčbě dyskinezií u park. syndromů (podobně jako selegilin).
- Posílení vigility v rámci komatózních stavů

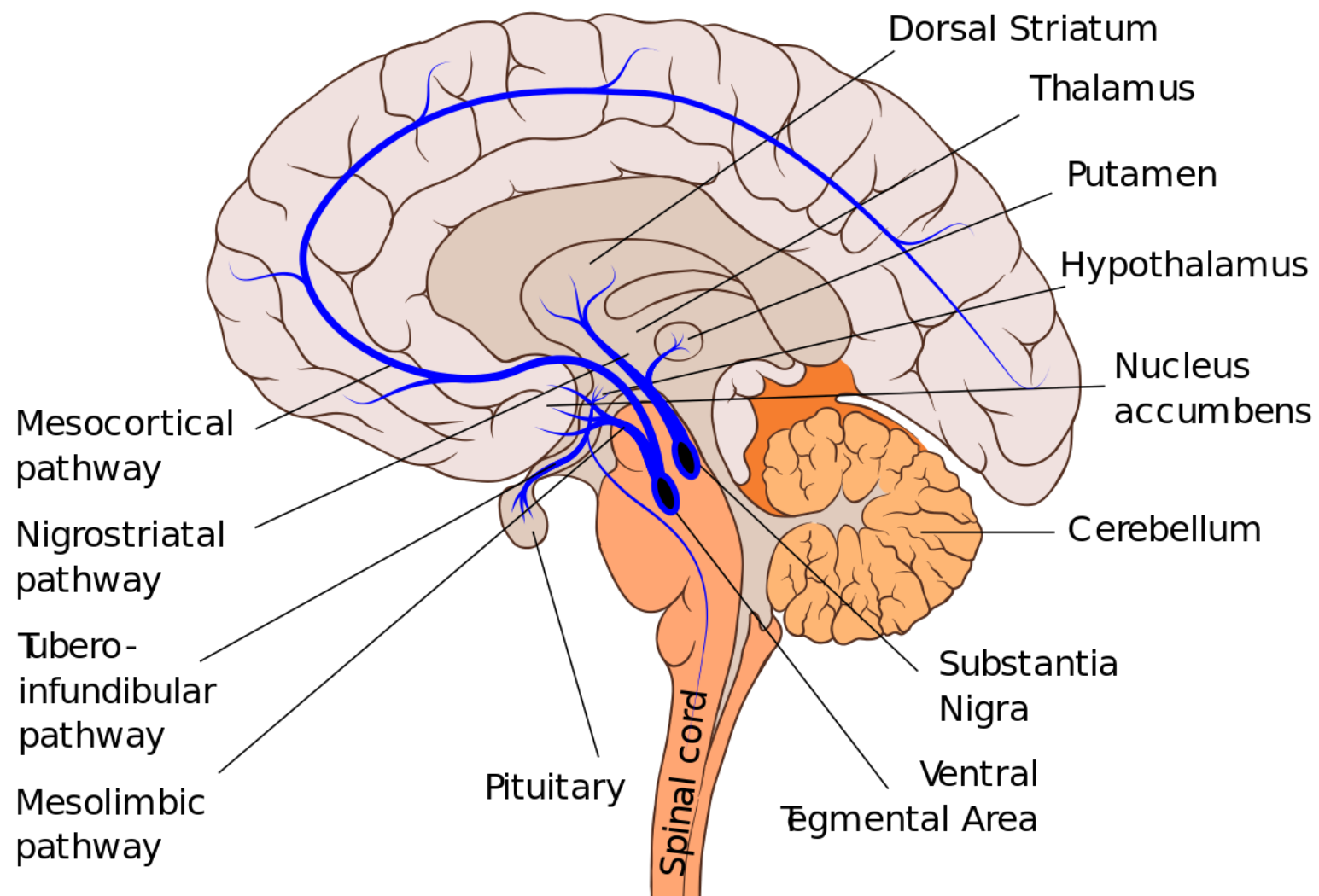
Dopaminergní systém v neurorehabilitaci

- Využití modulace dopaminergních systémů po CMP s použitím dopaminu, který také v experimentálních modelech vede ke zlepšení výstupu.
- Dopamin je důležitým neurotransmiterem i v nigrostriatálním, mezolimbickém a mezokortikálním systému a může ovlivňovat motorický systém prostřednictvím řady různých účinků (např. modulací extrapyramidového systému nebo motivačními procesy).

Dopaminergní systém v neurorehabilitaci

- **Mezolimbická dráha** přenáší dopamin z VTA do nucleus accumbens a amygdaly. Nucleus accumbens se nachází ve ventrální mediální části striata a předpokládá se, že hraje roli v odměňování, touze (touha) a placebo efektu.
- **Mezokortikální dráha** je tvořena projekcemi DA z VTA do korových oblastí, jako je prefrontální kůra (PFC), orbitofrontální kůra a přední cingulární kůra, a předpokládá se, že zprostředkovává kognitivní aspekty zkušenosti s drogou, touhu, změnu exekutivních funkcí a ztrátu kontroly nad nutkavým užíváním drog.

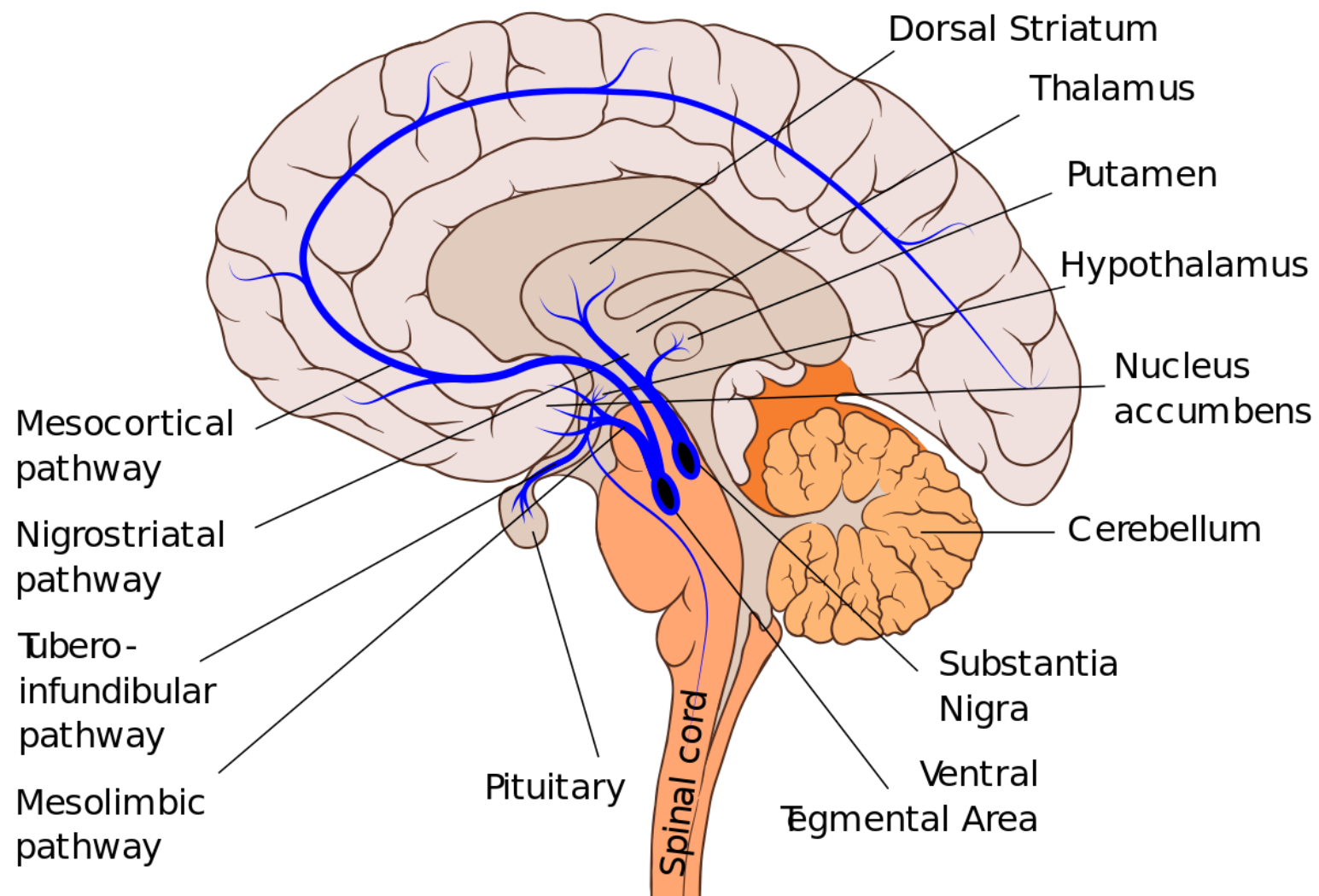
Dopaminergní systém v neurorehabilitaci



Dopaminergní systém v neurorehabilitaci

- **Nigrostriální dráha** je jedním z hlavních dopaminergních drah v mozku a je součástí bazálních ganglií. Tato dráha má klíčovou roli v regulaci pohybu a je tedy centrální pro porozumění určitým neurodegenerativním poruchám, zejména Parkinsonově nemoci.
- Zde je stručný přehled nigrostriální dráhy:
- **Původ:** Dráha začíná v černé substance (substantia nigra) v středním mozku, konkrétně v její části zvané pars compacta.
- **Cíl:** Axony neuronů z černé substance směřují do caudate (hlavového jádra) a putamen, což jsou části striata v bazálních gangliích.

Dopaminergní systém v neurorehabilitaci



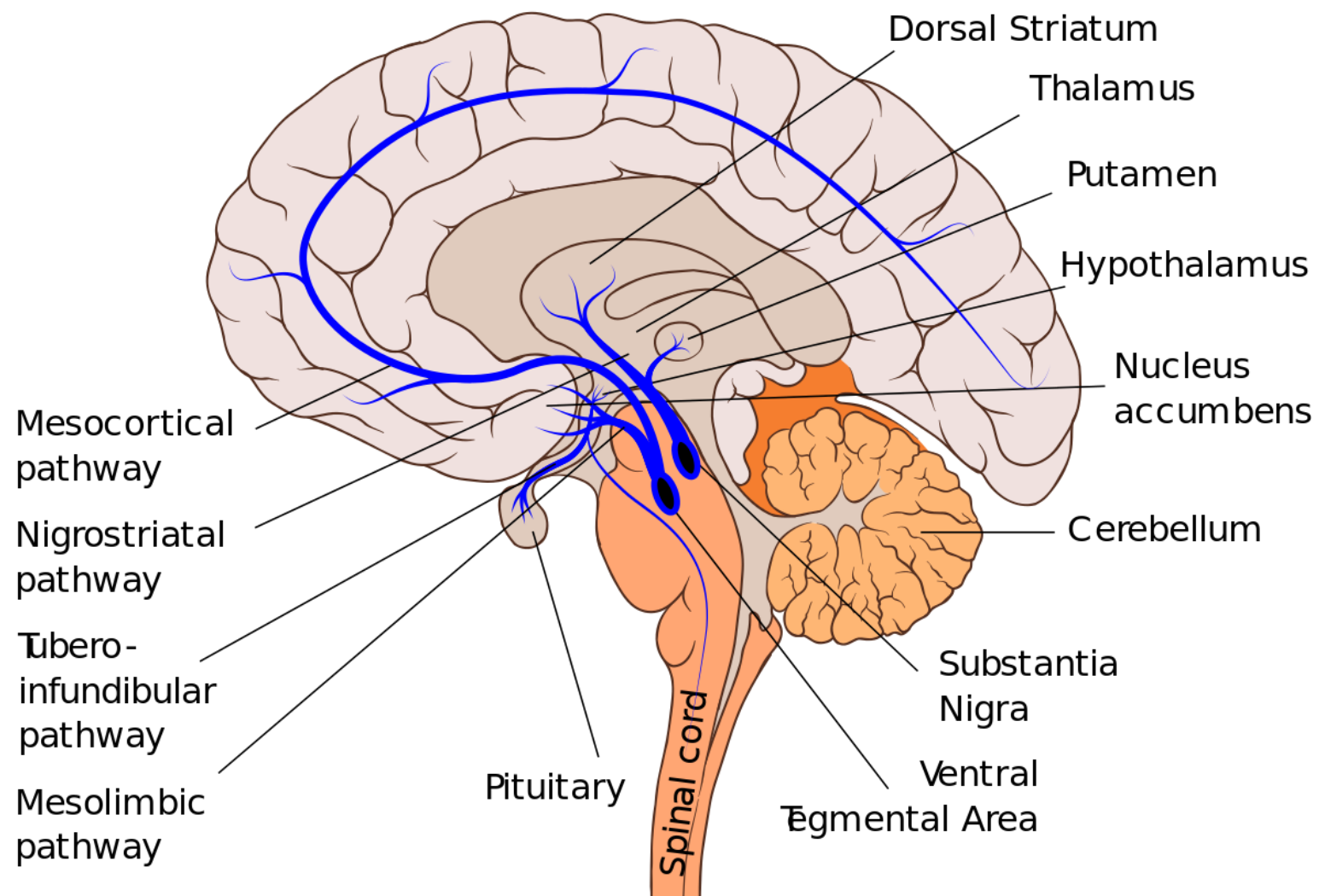
Dopaminergní systém v neurorehabilitaci

- **Funkce:** Nigrostriatální dráha je zodpovědná za přenos dopaminu, který je nezbytný pro správnou regulaci pohybových funkcí.
- Dopamin inhibuje určité části bazálních ganglií, což umožňuje hladký a koordinovaný pohyb.
- **Význam pro nemoci:** Degenerace dopaminergních neuronů v substantia nigra a následný pokles dopaminu v nigrostriatální dráze je hlavním patologickým rysem Parkinsonovy nemoci.
- Snížení dopaminu vede k typickým symptomům Parkinsonovy nemoci, jako je ztuhlost, třes a bradykineze (zpomalený pohyb).

Dopaminergní systém v neurorehabilitaci

- Výzkum nigrostriatální dráhy a její role v Parkinsonově nemoci vedl k vývoji léčebných strategií.
 - Podávání levodopy (prekurzoru dopaminu), aby se kompenzoval nedostatek dopaminu v postižených oblastech mozku.
 - Levodopa je schopna překročit hematoencefalickou bariéru (což samotný dopamin nemůže) a je poté v mozku konvertována na dopamin.

Dopaminergní systém v neurorehabilitaci



Dopaminergní systém v neurorehabilitaci

- Výsledky výzkumu na potkanech pracovní skupiny Hosp et al.: **dopaminergní projekce do motorické kůry hrají klíčovou roli v procesech motorického učení.**
- Je-li dopamin aplikován u zvířat s výcvikem úchopu, dosahují vyšší úrovně výkonu ve srovnání s kontrolními zvířaty.
- Po podání antagonistů receptorů D1 a D2 a úplném vyčerpání dopaminergního systému v motorické kůře je oproti tomu motorické učení jasně narušeno.
- Dopamin je nezbytný pro rozvoj dlouhodobé potenciace (LTP) spojené s učením na synapsích ve vrstvách II a III motorické kůry a má modulační funkci na motorickou kortikální excitabilitu.

Využití levodopy v neurorehabilitaci

- Scheidtmann a kol. (2001), prospektivní randomizované dvojitě zaslepené studie
- pozitivní efekt perorálního příjmu 100 mg levodopy v kombinaci s fyzioterapií
- významné a udržitelné snížení funkčních deficitů u CMP v subakutní fázi (<6 měsíců po CMP) ve srovnání se skupinou s placebem
- 53 pacientům bylo aditivně k rehabilitační terapii 3 týdny ráno podáváno 100 mg L-dopy, nebo placebo.

Využití levodopy v neurorehabilitaci

- Po 6 týdnech bylo prokázáno u skupiny pacientů, kteří dostávali verum (L-dopa), ve srovnání se skupinou pacientů s placebem signifikantně lepší výsledky motorických funkcí.
- Zvýšení dávky na 200 mg denně nepřineslo žádné další zlepšení.
- Důležité během terapeutické intervence bylo načasování farmakoterapie, aby byl medikament podáván v časové souvislosti s fyzioterapeutickým cvičením.

Využití levodopy v neurorehabilitaci

- Aktuálně lze očekávat slibné výsledky od probíhající multicentrické studie „Enhancement of Stroke Rehabilitation with Levodopa (ESTREL)“,
- 20 center
- První výsledky se očekávají letos (2023).

Využití levodopy v neurorehabilitaci

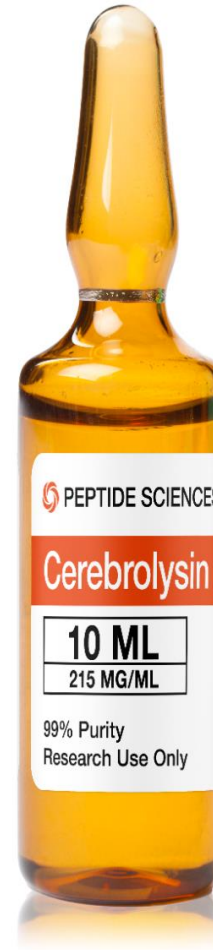
- Dvojitě zaslepená randomizovaná studie DARS18
- 593 pacientům časně po proběhlé CMP podávána intermitentně levodopa/carbidopa (100 mg/25 mg) před cvičením.
- žádný efekt adjuvantní farmakoterapie levodopou.

Využití levodopy v neurorehabilitaci

- Mezi předchozí a touto studií byl rozdíl ve způsobu podávání levodopy.
- V první studii byla levodopa podávána pravidelně každý den v ranních hodinách, ve druhé pouze interminentně před cvičením.
- Otázky ohledně variability farmakokinetických parametrů a s tím související komparace reálného efektu léčiva v mozku mezi jednotlivými pacienty.
- Navíc CMP mění farmakokinetické parametry vstupu farmak do mozku.
- Nicméně aktuálně levodopa není doporučena jako adjuvans k neurorehabilitaci.

Cerebrolysin®

- Jiným medikamentózním přístupem k léčbě CMP či traumatickému poranění mozku (TBI) spolu s neurorehabilitací je podávání vybraných komplexních stavebních látek, jež jsou podkladem neuroreparačních procesů nastalým v důsledku ischemie, krvácení či difuzního axonálního poškození
- Jedním z přípravků obsahující zmíněné komplexní stavební látky je Cerebrolysin® (EVER Pharma (Rakousko))
- Na některých českých a slovenských pracovištích podáván v rámci pórúrazové intenzivní péče na náklady pacientů
- Na Slovensku hrazený (cena 5x5 ml 20,44 € v r. 2023)



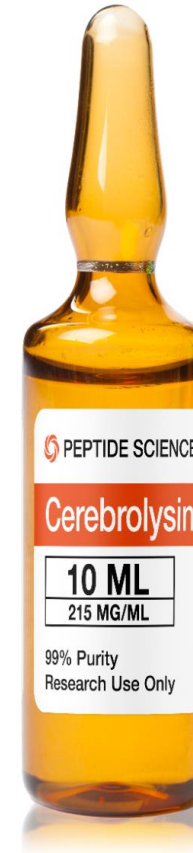
Cerebrolysin®

- Vynalezen r. 1949 rakouským vědcem Gerhartem Harrerem
- Zjistil, že proces enzymatické hydrolýzy mozkové tkáně mladých vepřů produkuje látky, které mohou stimulovat nervové buňky.
- Poprvé byl registrován jako lék v roce 1954 v Rakousku.
- Dnes užíván ve více než 40 zemích



Cerebrolysin®

- Enzymaticky zpracovaný extrakt z vepřových mozků.
- Složen z nízkomolekulárních peptidů a aminokyselin, které mají neurotrofní a neuroplasticitu podporující účinky.
- fragmenty (konstituenty):
 - mozkového neurotrofního faktoru (BDNF)
 - neurotrofního faktoru odvozeného od gliových buněk (GDNF)
 - nervového růstového faktoru (NGF)
 - ciliárního neurotrofního faktoru (CNTF)
 - enkefalinů (Met-enkefalin a Leu-enkefalin)
 - P21
- Jsou to složky bílkovin (enkefalin je pentapeptid), které hrají důležitou roli v diferenačním procesů nervových buněk, jejich přežívání a představují rovněž důležitý biochemický základ neuroplastických změn.



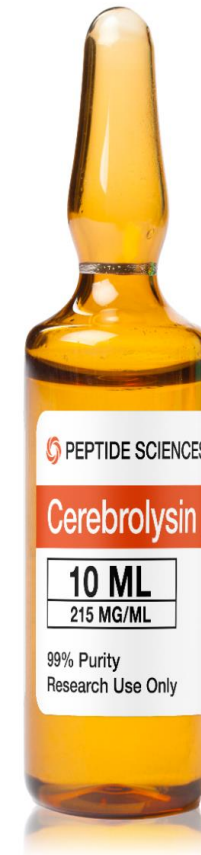
Cerebrolysin[®]

- Indikace:
 - Organické, metabolické poruchy mozkové tkáně.
 - Neurodegenerativní onemocnění.
 - Postapoplektické stavy (stavy po mozkové mrtvici).
 - Kraniocerebrální traumata (stavy po úrazech lebky a mozku).
 - Stavy po neurochirurgických zákrocích.



Cerebrolysin®

- Cerebrolysin prokázal oproti placebo signifikantní hojivý účinek při včasné aplikaci u pacientů s TBI a ischemickou CMP, ale nikoliv u pacientů s hemoragickou CMP.

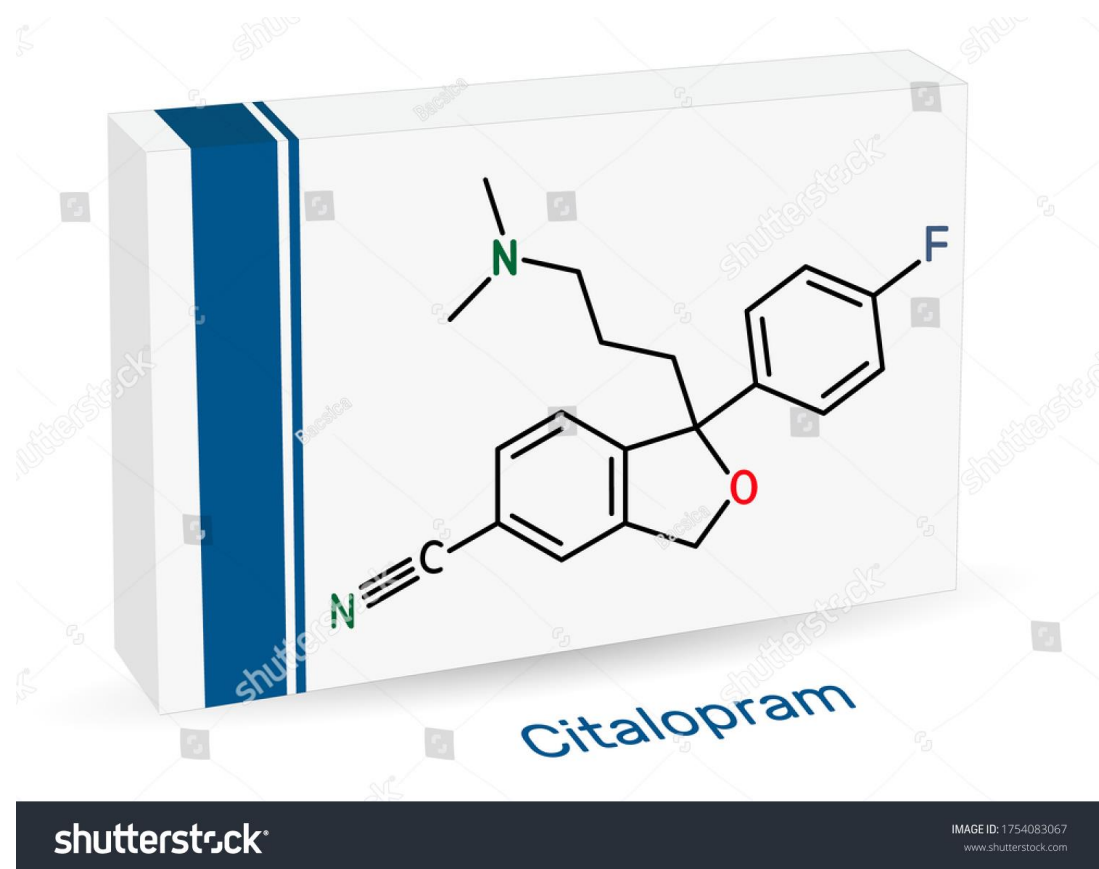


Postižení mozku a deprese

- U pacientů s mozkovým postižením je známo, že depresivní onemocnění se manifestuje častěji v případech poškození levé poloviny mozku než při poranění pravé hemisféry.
- Stupeň deprese ukazuje korelaci s blízkostí frontálního mozkového pólu.
- Depresivní pacienti potřebují při neurorehabilitaci psychoterapeutickou podporu a v případě potřeby účinnou antidepressivní medikaci, která může mít pozitivní aditivní efekt v obnově motorických funkcí

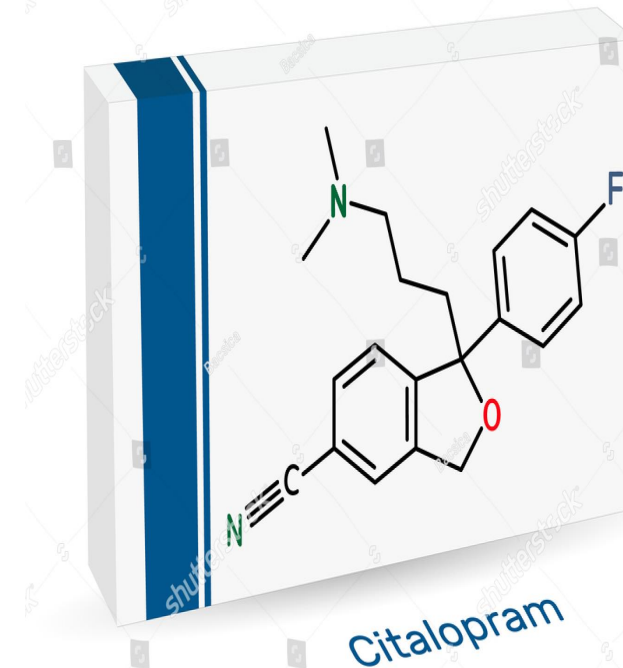
Postižení mozku a deprese

- Zde je doporučena zejména terapie moderními antidepresivy, která by právě obávané omezení mozkové plasticity neměla ve vyšší míře ovlivňovat.
- Nejvíce byl doposud využíván citalopram, u kterého je ale nutno z důvodu nežádoucích účinků zvážit individuálně zejména kardiopulmonální riziko pacientů (QT interval, ortostatická hypotenze).



Poruchy afektu, anxiety

- V rámci poruch afektu a úzkostných poruch nepodáváme sedativa ve formě např. benzodiazepinových skupin.
- Vhodnější je využít pregabalinu nebo karbamazepinu event duloxetinu, milnacipranu (mj. fibromyalgie).
- Zlepšují afektivitu a projevy algického syndromu – zejména neuropatické bolesti.



Negativní ovlivnění plasticity

- Nevýhodné pro restituci motorických funkcí jsou zejména benzodiazepiny (inhibiční efekt na motor učení)
- Některá antikonvulziva, například phenytoin a phenobarbital
- Antagonisté α 1-receptoru jako prazosin
- Neselektivní agonisté α 2-receptoru (klonidin)
- Antagonisté dopaminových receptorů (antipsychotika 1G, u novějších chybí poznatky)
- V rámci terapie sekundárních onemocnění je tedy nutné, pokud je to z lékařského hlediska možné, tyto skupiny medikamentů nevyužívat, ve většině případů je možné je nahradit alternativami

Farmakoterapie komorbidit ovlivňujících rehabilitační proces

- Pacienti, u nichž je indikována neurorehabilitační léčba mají obvykle přítomny komorbidity
- Komorbidity ztěžují provádění rehabilitace jež ztěžují její provádění.
- Negativní vliv na porozumění, motivaci a spolupráci s terapeutem
- ovlivnění efektivity neurorehab. úkonů

Komorbidity

- Hlavní syndromy a hodnoty jejich prevalence mezi hospitalizovanými neurologickými pacienty.
- **senzomotorické deficity 80%**
- **dysexekutivní syndromy: 43,2%**
- **poruchy paměti: 33,1%**
- **afázie: 29,1%**
- **dysartrie: 34,5%**
- **deprese: 23,6%**
- **agrafie: 14,2%**
- **akalkulie: 13,5%**
- **alexie: 8,2%**
- **hemineglect: 19,6%**
- **panické reakce: 5,4%**
- **psychotické příznaky: 2,7%**

• Tab. : Neurologické syndromy: prevalence mezi hospitalizovanými neurologickými pacienty (n = 349). Zdroj : Nowotny M, Dachenhausen A, Matz K, Brainin M. .Eur J Neurol. 2006;13: 1002-8.

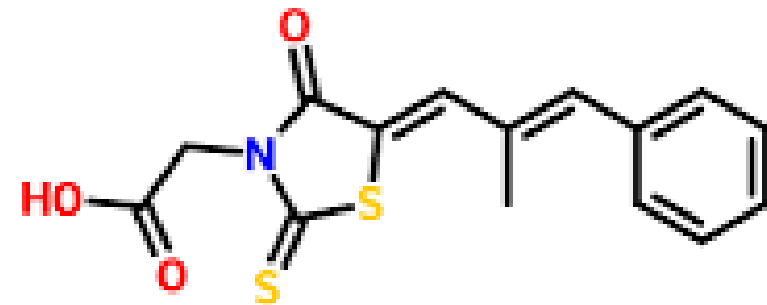
Senzomotorické deficity

- Farmakoterapie senzomotorických deficitů
- Polyneuropatie periferního i centrálního původu jsou u pacientů podstupující neurorehabilitační péči častou komplikací.
- Důležité je přesná diagnostika onemocnění
- Modifikace životního stylu (důležité zejména u diabetické senzomotorické polyneuropatie)

Senzomotorické deficity

- Medikamentózně u polyneuropatií lze využít léčiva měnící neurometabolické pochody periferního nervu (kyselina thioktová resp. kyselina alfa lipoová, benfothiamin či novější inhibitor aldózo-reduktázy epalrestat), která naleznou využití u diabetického původu neuropatií.

EPALRESTAT



Hefei Home Sunshine Pharma

epalrestat

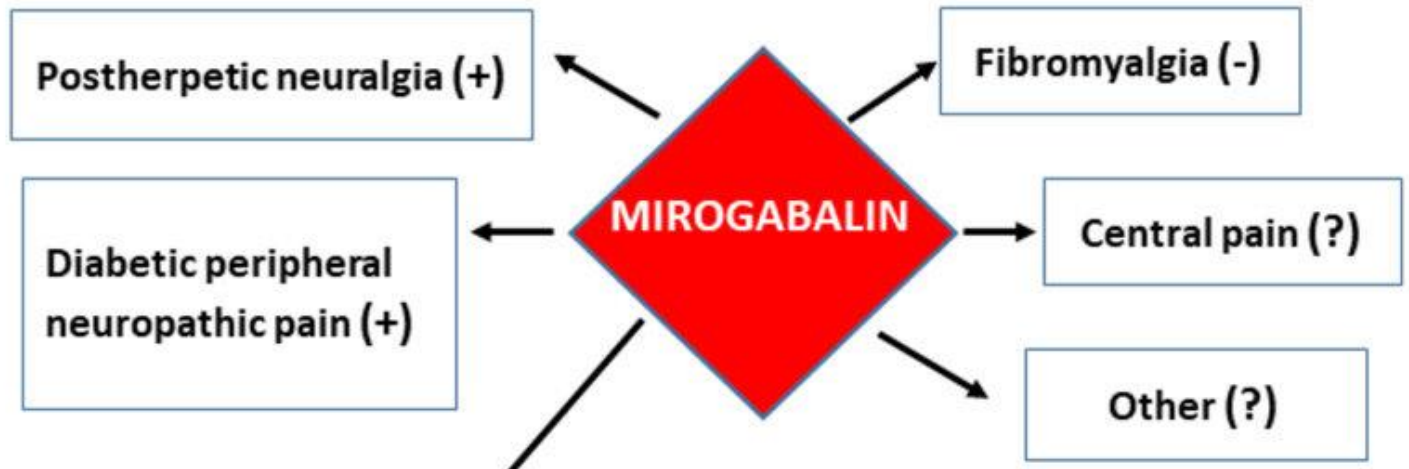
- Epalrestat inhibuje aldóza-reduktázu, enzym, který je součástí polyolové dráhy.
- Dráha se stává aktivnější u lidí s chronicky vysokou hladinou glukózy v krvi, což vede k hromadění sorbitolu v buňkách.
 - Toto hromadění může způsobit osmotické poškození a je spojeno s některými komplikacemi diabetu, včetně neuropatie.
- **Indikace:** Hlavní indikací pro použití epalrestatu je diabetická periferní neuropatie.

Gabapentoidy

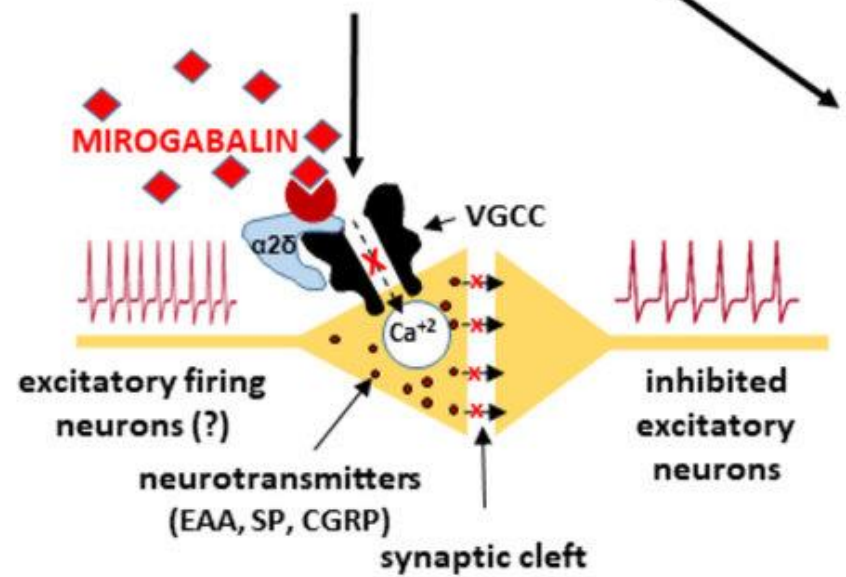
- Další třídou léčiv s širším indikačním polem jsou deriváty inhibičního neurotransmiteru kyseliny gama-aminomáselné gabapentoidy.
- Řadíme sem hlavně gabapentin, pregabalin a v budoucnu očekávaný zatím nejvíce potentní gabapentoid nové generace mirogabalin.
- Gabapentoidy jsou využívány převážně u neuropatické bolesti diabetického a postherpetického původu.

Gabapentoidy

- Samostatně mohou být aplikovány u mírnějších neuropatických bolestí centrálního i periferního původu.
- U závažnějších průběhů jsou kombinovány s opioidy (tramadol, tapentadol) nebo antidepresivy.
- Jejich další indikací jsou fokální záchvaty, anxiety (pregabalin u generalizované úzkostné poruchy) a poruchy spánku.



$\alpha 2\delta$ subunits of voltage-gated calcium channels (VGCCs)



1. Reduction calcium (Ca^{2+}) influx
2. Inhibition neurotransmitters (glutamate, substance P, and calcitonin gene-related peptide CGRP) release in the presynaptic neuron endings
3. Attenuation neuronal hyperexcitability in the brain and spinal cord
4. Analgesic, anticonvulsant, and anxiolytic activity

Uplatnění antidepresiv v léčbě neuropatií

- Historicky se ukázala solidní účinnost TCA (amitriptylin, nortriptylin, dosulepin imipramin, desipramin)
- Dnes jsou více využívána antidepresiva vyšší generace, které stejně jako tricyklicka ovlivňují noradrenergní a serotoninergní systém, ale díky své selektivitě nevykazují tolik vedlejších účinků (duloxetin, milnacipran, venlafaxin).

Uplatnění antidepresiv v léčbě neuropatií

- Přesto TCA v nižších dávkách má řadu neuropsychiatrických (psychosomatických) indikací, ale u pacientů v neurorehabilitační péči musíme pečlivě zvážit jejich v.ú.
- Antidepresiva mají využití jak u bolestí centrálního, tak periferního původu (u chronických forem může být přesné odlišení problematické).

Antikonvulziva

- Některá antikonvulziva se u neuropatií uplatňují díky jejich schopnosti působit na napětově řízené sodíkové kanály
 - snížení neuronální vodivosti, omezení ektopických výbojů („šlehy“), jež stojí za patologickou senzickou aktivitu poškozených neuronů a jejich okruhů.

Antikonvulziva

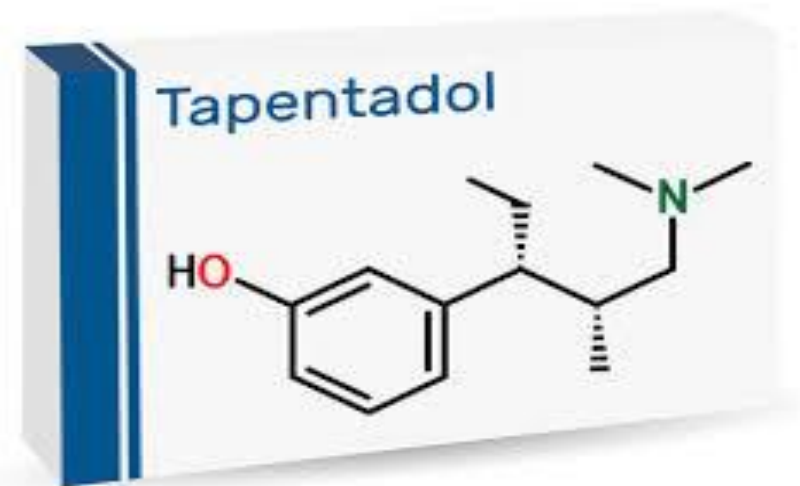
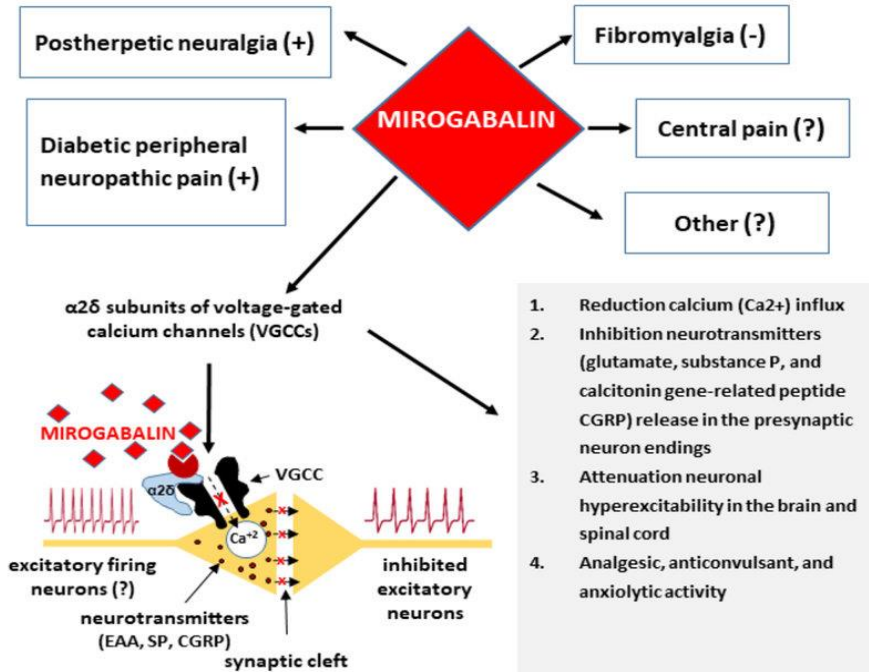
- Prvním a stále široce využívaným antikonvulzivem u neuropatií byl karbamezapin.
- Z novějších je využíván oxkarbazepin, lakosamid a lamotrigin, jež má širší farmakodynamický profil (váže se rovněž na podjednotku $\alpha 2-\delta$ kalciového kanálu a ovlivňuje funkci glutamátu).
- Mezi antikonvulziva patří rovněž výše uvedené gabapentoidy.

Opioidy

- Z opioidů se u mírných až středně závažných neuropatických bolestí používá tramadol, který kromě opioidního ovlivňuje rovněž serotoninergní i noradrenergní systém.
 - Je dostupný i v kombinaci s paracetamolem či metamizolem.
- U závažnějších bolestí lze aplikovat semisyntetické opioidy mezi něž náleží například oxykodon, hydrokodon, jež jsou čistí agonisté μ -opioidních receptorů.

Opioidy

- Zajímavým opioidním analgetikem je tapentadol, který kromě agonismu na opioidních receptorech funguje jako inhibitor zpětného vychytávání noradrenalinu (viz antidepresivum nortriptylin), což je v indikaci vážných neuropatických bolestí výhodná kombinace.
- U chronických neuropatických bolestí lze rovněž zvážit podávání buprenorfinu (+ naloxonu proti zneužití).



Ostatní léčiva

- Mezi perspektivní farmaka patří kanabinoidy, zejména nabilon, který napodobuje účinky tetrahydrokanabinolu (THC) a vykazuje analgetický a antiemetický efekt mj. i u diabetické neuropatie.



Ostatní léčiva

- Lokálně lze podat náplasti s obsahem 5% lidokainu či kapsaicinu.

NDC 0591-3525-30

Lidocaine

Patch 5%

DIRECTIONS FOR USE
Do not store patch outside the sealed envelope.

 Cut the envelope along the dotted line. Patches may be cut into smaller sizes with scissors prior to removal of the release liner. Safely discard the remaining unused pieces of cut patches where children and pets cannot get to them.

 Remove the transparent release liner (clear plastic backing) before application of patch to the skin.

 Apply immediately after removal from the protective envelope.

Apply up to three (3) lidocaine 5% patches at one time to cover the most painful area. Apply patches only once for up to 12 hours in a 24-hour period (12 hours on and 12 hours off). Remove patches if irritation occurs.

Fold used patches so that the adhesive side sticks to itself and safely discard used patches or pieces of cut patches where children and pets cannot get to them.

Manufactured by:
Watson Laboratories, Inc.
Salt Lake City, UT 84108 USA

Distributed by:
Watson Pharma, Inc.
Parsippany, NJ 07054 USA

N 3 05913 52530 6

© 2014 GS

Farmakoterapie afázie

- V současnosti jsou největší zkušenosti s podáváním farmakoterapie u afázií po cévní mozkové příhodě (CMP).
- Obecně platí, že u afázií je farmakologická léčba pouze adjuvantní k rehabilitačním postupům, řízenými dle schválených logopedických vodítek.

Farmakoterapie afázie

- Některé studie ukazují na dobrý účinek memantinu, jež ovlivňuje glutamatergní systém (je antagonistou N-methyl-D-aspartátového receptoru)
 - Má neuroplastické účinky a snižuje neuronální excitotoxicitu, tím, že zamezuje vstupu iontů kalcia (Ca^{2+}) do neuronů.
 - Solidních výsledků bylo dosaženo, pokud byl memantin přidán k léčbě afázie metodou CIAT (Constraint-induced aphasia therapy), přičemž memantin byl podáván v chronické fázi onemocnění.

Memantin


- Memantin je v klinické praxi využíván jako prokognitivum u vaskulárních demencí různého typu, ale i u frontálních demencí, je proto otázkou pro budoucí studie, zda dokáže zpomalit progresi primární afázie spojené s atrofizačními procesy v čelních lalocích

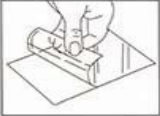
NDC 0591-3525-30

Lidocaine


Patch 5%

DIRECTIONS FOR USE
Do not store patch outside the sealed envelope.

 Cut the envelope along the dotted line. Patches may be cut into smaller sizes with scissors prior to removal of the release liner. Safely discard the remaining unused pieces of cut patches where children and pets cannot get to them.

 Remove the transparent release liner (clear plastic backing) before application of patch to the skin.


Apply immediately after removal from the protective envelope.

 Apply up to three (3) lidocaine 5% patches at one time to cover the most painful area. Apply patches only once for up to 12 hours in a 24-hour period (12 hours on and 12 hours off). Remove patches if irritation occurs.

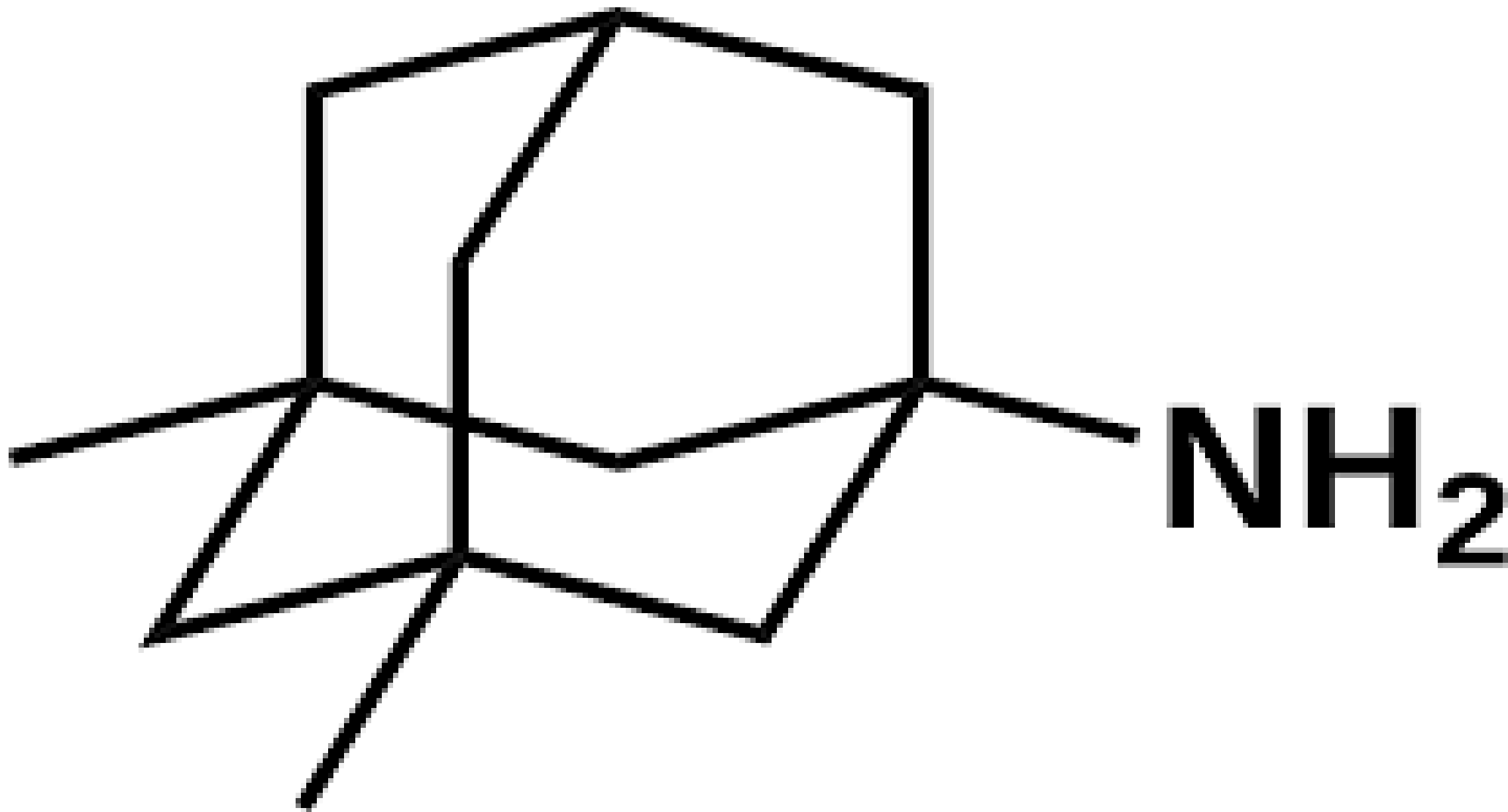
Fold used patches so that the adhesive side sticks to itself and safely discard used patches or pieces of cut patches where children and pets cannot get to them.

Manufactured by:
Watson Laboratories, Inc.
Salt Lake City, UT 84108 USA

Distributed by:
Watson Pharma, Inc.
Parapetony, NJ 07654 USA


N 3 05913 52530 6

© 2014 GS



Farmakoterapie u afázie

- Dalším léčivem s určitým terapeutickým potenciálem u afázií po CMP je piracetam.
- Jedná se o derivát kyseliny gamaaminomáselné (GABA), jež díky svému působení proti vazospasmům, snížení adherence červených krvinek k endotelů mozkových cév a zvýšení utilizace glukózy zlepšuje perfuzi a výživu mozkové tkáně.

Farmakoterapie u afázie

- Má rovněž pozitivní efekt ve smyslu restaurace alfa topografie u pacientů s afázií po CMP.
- Léčba piracetamem přináší výsledky až po delší době (rozdíl byl nalezen v post-hoc analýze po 12 týdnech) a vyšší účinek lze opět očekávat pouze při souběžně probíhající logopedické rehabilitaci.

Inhibitory AchE v léčbě afázie

- Inhibitor acetylcholinesterázy donepezil byl zkoušen v několika studiích léčby afázie po CMP, přičemž prokázal svůj efekt ve zvýšení řečové exprese, porozumění slyšeného a opakování.
- V jedné studii tyto efekty donepezilu byly prokázány 16. týden, nicméně vymizely za 4 týdny po skončení jeho podávání.

Inhibitory AchE v léčbě afázie

- Při dobré komplianci a snášenlivosti by donepezil měl být podáván spíše dlouhodobě (až 12 měsíců) společně s ambulantní logopedickou intervencí.
- Dosud provedené studie naznačují, že donepezil je oproti memantinu účinnější v léčbě porozumění slyšeného, což lze vysvětlit cholinergní aktivitou donepezilu v temporálním laloku.
- Je možné, že vyššího efektu může být dosaženo souběžným podáním memantinu s donepezilem.

Farmakoterapie afázie

- Pozitivní účinek na zlepšení afázie po CMP mají rovněž léčiva ovlivňující dopaminergní systém.
- Jako užitečný se jeví zejména parciální agonista D2 receptorů bromokriptin, který má i serotoninergní účinky.
 - Jeho nevýhodou jsou vážnější vedlejší účinky, proto se musí pomalu titrovat a podávat pouze pod dohledem zkušeného neurologa. Zlepšuje zejména verbální fluenci.
- Existují studie, které našly pozitivní efekt dextroamfetaminu (zabraňuje zpětnému vychytávání kromě dopaminu i noradrenalinu) a také levodopy (prekurzor dopaminu). Nicméně u regulátorů dopaminergního systému jsou výsledky studií více smíšené a založené na méně kvalitních studiích (vyjma bromokriptinu).

Farmakoterapie afázie

- V kontextu zjištění pozitivních efektů dextroamfetaminu je možné, že určitého antiafatického účinku může být dosaženo pomocí atomoxetinu, který má oproti D-amfetaminu lepší bezpečnostní profil.
- V současnosti byl antiafatický účinek atomoxetinu prokázán v rámci japonské studie u 4 afatiků v subakutní fázi CMP a recentně u afázie s kognitivním deficitem rovněž po CMP.
- Farmakoterapie afázie v budoucnu bude odrážet postupy personalizované medicíny ve smyslu farmakogenetických vyšetření (farmakokinetika) ve spojení s bližšími poznatky neurověd propojující neuroanatomické a neurochemické nálezy vázané na konkrétní funkční deficiency produkce a porozumění řeči.

Farmakoterapie dysexekutivního syndromu

- Léčba dysexekutivních syndromů (DS) se vyvíjí od primární diagnózy, jejíž je tento syndrom součástí.
- Mnohdy je nutné stanovit vhodnou terapii na podkladě konziliárního řízení, jehož se účastní jak neurolog, tak psychiatr.
- V neurorehabilitační péči představují pacienti s DS komplikaci vzhledem k problémům s dodržováním předepsaných procedur (v nemocničním i domácím prostředí).
- Nízká míra soustředění, schopnosti plánovat, stanovit si cíle a priority narušuje realizaci doporučeného léčebného plánu.

Farmakoterapie spasticity

- Baklofen - léčba svalové spasticity při poranění míchy nebo roztroušené skleróze[6][7]
- Per os
- Intrathekální pumpa (implantace do páteřního kanálu)
- Transdermálně (s gabapentinem a klonidinem)
 - Baclofen 2%, Gabapentin 6%, and Clonidine Hydrochloride 0.1% in Pluronic Lecithin Organogel
 - neuropatická bolest

Farmakoterapie spasticity - baklofen

- Aktivuje GABA-B receptor (viz fenibut),
- Blokuje mono- a polysynaptické reflexy tím, že působí jako inhibiční ligand a inhibuje uvolňování excitačních neurotransmiterů.
- Podobně jako u fenibutu (β -fenyl-GABA) a také pregabalinu (β -isobutyl-GABA), což jsou blízká analoga baklofenu, bylo zjištěno, že baklofen (β -(4-chlorofenyl)-GABA) blokuje $\alpha 2\delta$ podjednotky obsahující napětově řízené vápníkové kanály (VGCC).
 - Méně významné oproti GABA-B inhibičnímu efektu

Farmakoterapie spasticity - tolperison

- Tolperison (MYDOCALM)
- Centrální myorelaxans
- Blokátor napětově řízených sodíkových a kalciových kanálů v retikulární formaci.
- Symptomatická léčba spasticity po cévní mozkové příhodě u dospělých

Tolperison

- Chemická struktura molekuly tolperison-hydrochloridu je velmi blízká struktuře lidokainu.
- Tolperison-hydrochlorid má také podobně jako lidokain stabilizující účinek na buněčné membrány.
- Snižuje elektrickou dráždivost motorických neuronů a primárních aferentů.
- Tolperison-hydrochlorid v závislosti na dávce snižuje influx natria membránou izolované nervové buňky a tak snižuje amplitudu i frekvenci akčních potenciálů.

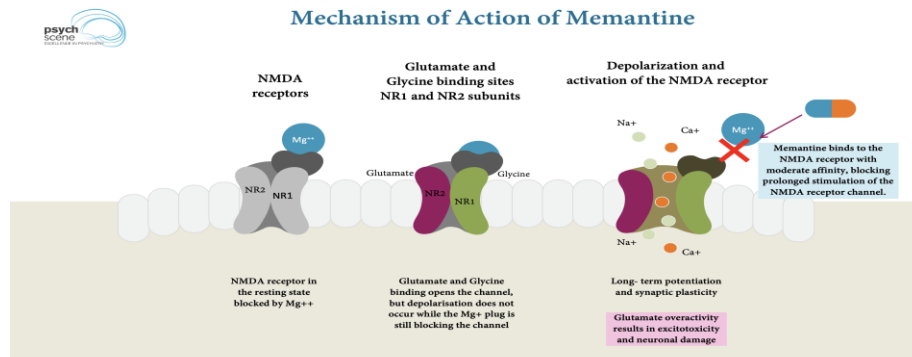
Tolperison

- Vysoká afinita k nervové tkáni
 - nejvyšších koncentrací dosahuje v mozkovém kmeni, ve spinální míše a v periferním nervstvu.
- Nejvýraznějším účinkem tolperison-hydrochloridu je jeho inhibiční působení v úrovni reflexu míšních drah.
- Tento účinek společně s inhibičním ovlivněním sestupných kontrolních drah může být hlavním přínosem léčebného významu tolperison-hydrochloridu.

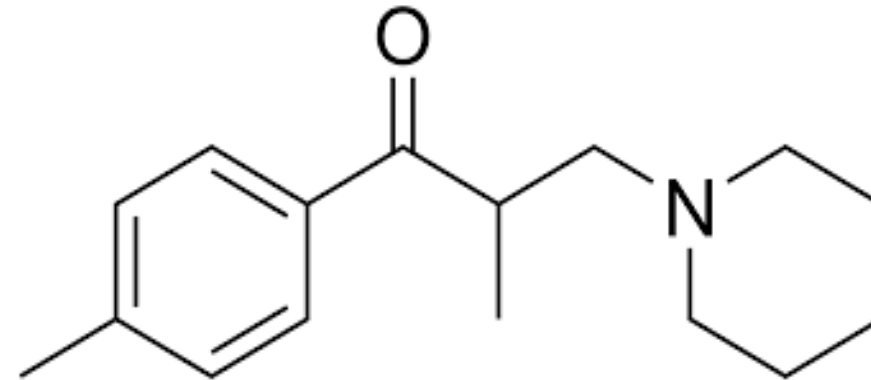
Farmakoterapie spasticity - tolperison

tolperison

lidokain



Glasgow NG, Poyysheva NV, Azofeifa AM, Johnson JW. Memantine and Ketamine Differentially Alter NMDA Receptor Desensitization. J Neurosci. 2017 Oct 4;37(40):9686-9704



Farmakoterapie spasticity - tizanidin

- Tizanidin (SIRDALUD (ČR))
- Agonista alfa-2 (α_2) adrenergických receptorů (viz klonidin)
- Používá k léčbě svalové spasticity způsobené poraněním míchy, roztroušenou sklerózou a spastickou mozkovou obrnou.
- Účinnost srovnatelná s baklofenem (pacienty je však lépe snášen)

tizanidin

- Bolestivé svalové spasmy - při statických nebo funkčních poruchách páteře (cervikální a lumbální syndromy).
- Po operacích, např. pro výhřez meziobratlové ploténky nebo pro osteoartrózu kyčle.
- Spasticita při neurologických poruchách - např. roztroušená skleróza, chronická myelopatie, degenerativní onemocnění míchy, cévní mozková příhoda, mozková obrna.

Tizanidin – mechanismus účinku

- Centrálně působící relaxans kosterního svalstva.
- Hlavní místo jeho účinku je v míše.
 - Stimulace presynaptických alfa2-receptorů = inhibice uvolňování excitačních aminokyselin (aspartát, glutamát), které stimulují N-methyl-D-aspartátové (NMDA) receptory.
 - Přenos polysynaptických signálů na interneuronální míšní úrovni, které jsou odpovědné za nadměrný svalový tonus, je inhibován a svalový tonus snížen.
 - Kromě těchto myorelaxačních vlastností má tizanidin ještě mírný, centrální analgetický účinek.

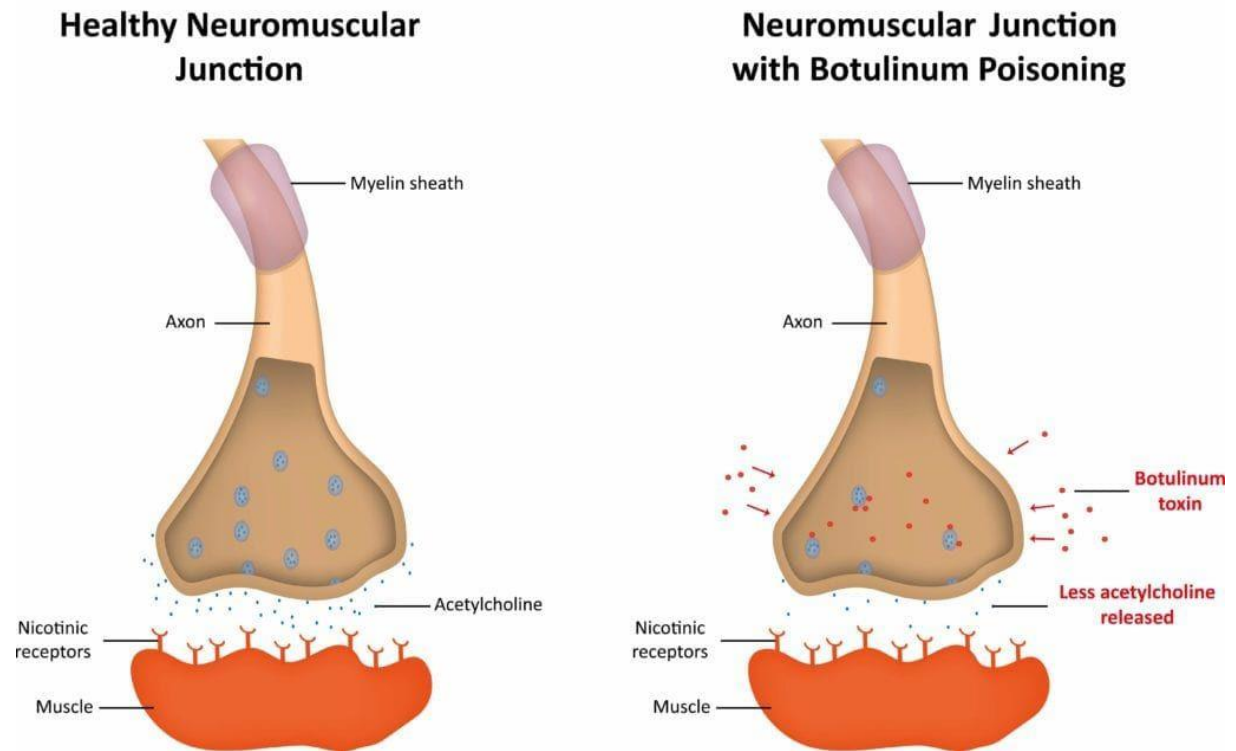
Farmakoterapie spasticity - pridinol

- Pridinol – centrální myorelaxans (antimuskarinikum)
- antagonizuje účinek acetylcholinu na muskarinové receptory
 - snížení svalového tonusu.
 - indukovaná anticholinergní aktivita způsobuje řadu vedlejších účinků
 - sucho v ústech, zácpa a zhoršená akomodace oka
 - v SRN vedle methokarbamolu je jediným schváleným myorelaxans k léčbě periferních spasmů spojených s bolestmi dolní části zad (low back pain).

Farmakoterapie spasticity - botulotoxin

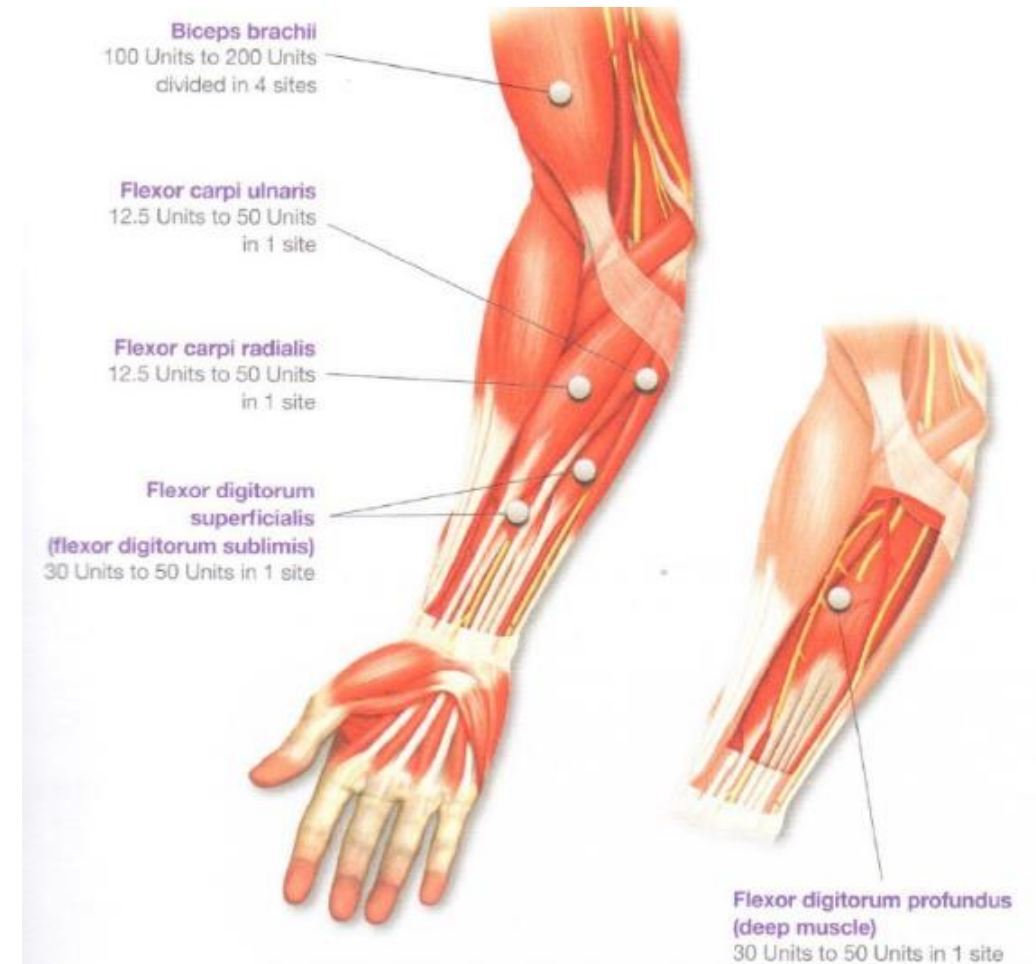
- Neurotoxický protein produkováný bakterií *Clostridium botulinum*.
- Mechanismus účinku:
- Inhibice uvolňování acetylcholinu z nervových zakončení.
- Vazba na presynaptické nervové zakončení a narušení exocytózy neurotransmiterů.
- Lokální paralýza svalů a snížení spasticity.

Botulinum Toxin Poisoning



Farmakoterapie spasticity - botulotoxin

- **Indikace:**
- Spasticita po mozkovém úrazu, mrtvici nebo u neurodegenerativních onemocnění.
- Cerebrální obrna u dětí.
- Ostatní neuromuskulární onemocnění vedoucí k svalové hypertoničnosti.
- **Výhody:**
- Cílená léčba: Lokální aplikace umožňuje specifickou relaxaci postižených svalů bez celkových systémových účinků.
- Dlouhotrvající účinek: Účinky mohou trvat několik měsíců.
- Snížené riziko systémových vedlejších účinků v porovnání s perorálními antispasmodiky.



Farmakoterapie dysexekutivního syndromu

- K dispozici jsou studie s farmaky ovlivňujícími dopaminergní, noradrenergní, cholinergní a serotoninergní systém, jež by měly být indikovány dle primární etiologie DS.
- Například DS u Parkinsonovy choroby byl úspěšně ovlivněn atomoxetinem (psychostimulancium určené pro léčbu ADHD).
- Selegilin (IMAO-B) v jedné studii zlepšil apatii u frontotemporální demence.

Farmakoterapie dysexekutivního syndromu

- Solidní velikost účinku (effect size) mělo u pacientů s DS u frontotemporální demence serotoninergní antidepressivum trazodon titrované až na 300 mg/den.
- Trazodon snížil iritabilitu, agitovanost a depresi.
- Trazodon je rovněž využíván v rámci spánkové medicíny, což může vysvětlit zlepšení DS na podkladě úpravy skladby jednotlivých fází spánku.
- Zlepšení funkcí vázaných na přední laloky lze vysvětlit tak, že trazodon kromě zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) je také parciálním agonistou 5-HT_{1A} receptoru.

Farmakoterapie vizuospaciálního neglektu

- Vizuospeciální opomíjení (VN) bývá spojeno s poškozenou prostorovou orientací, což ztěžuje některé rehabilitační úlohy.
- Bylo provedeno několik studií zaměřených na farmakoterapii VN, ale jen málo dosáhlo alespoň střední kvality evidence.

Farmakoterapie vizuospaciálního neglektu

- Z dopaminergních léčiv dosáhla nejlepší kvality evidence studie s rotigotinem (agonista D1 receptorů) podávaným v dávce 9 mg v náplasti po dobu 7 až 11 dní.
- Rotigotin zlepšil zrakové vyhledávání, zrakovou selektivní pozornost, ale nikoliv pracovní paměť a soustředěnou (přetrvávající) pozornost.
- Na efekt rotigotinu neměl vliv stupeň poškození prefrontálního kortexu.

Farmakoterapie VN

- Ovlivnění cholinergního systému se ukázalo úspěšné u VN, pokud byl použit rivastigmin.
 - Ve studii, kde jedna skupina absolvovala kognitivní rehabilitaci a druhá navíc užívala rivastigmin, bylo zjištěno, že ačkoliv v rámci follow-up sledování se obě skupiny nelišily, skupina s rivastigminem dosáhla výsledného zlepšení dříve než skupina pouze s kognitivní rehabilitací.

Farmakoterapie VN

- Některé pozitivní nálezy u VN byly zjištěny po podání nikotinu (v náplasti či žvýkačce), a to u studií s malým klinickým vzorkem.
- Mezi perspektivní farmakoterapeutické postupy patří ovlivnění noradrenergního systému pomocí agonisty $\alpha 2$ receptoru guanfacinu, který zvyšuje pozornost skrze aktivaci dorzolaterálního prefrontálního laloku (DLPFC).
- Jedna z pilotních studií přinesla slibné výsledky.

Farmakoterapie panických atak

- Léčba panických atak, jež mohou být součástí po úrazu vzniklé posttraumatické stresové poruchy (PTSD), spadá do kompetence psychiatrů.
- Medikačně se zde uplatňují různá antidepresiva (primárně SSRI a klomipramin), přičemž v počátcích mohou být dočasně nasazena anxiolytika (alprazolam, klonazepam).

Farmakoterapie panických atak

- V případě diagnostikované PTSD lze použít SNRI antidepressivum venlafaxin.
- Na některých zahraničních pracovištích úspěšně využívají expozici stresovým podnětům (včetně vzpomínek) následovaných jednorázovým podáním betablokátoru propranololu.

Farmakoterapie deprese

- Léčba deprese může být dle její etiopatogeneze doménou buď psychiatra (primární), nebo neurologa (sekundární deprese).
- Deprese po ischemické CMP dobře reaguje na antidepresiva SSRI (zejména paroxetin, sertralin, citalopram), jež ovlivňují mj. patologickou lakrimozitu (plačtivost).
- Výhodou SSRI je i jejich mírný antikoagulační efekt, se kterým je třeba při nastavení antikoagulační terapie počítat.

Farmakoterapie deprese

- Metanalýzy efektu antidepresiv u deprese po CMP (post-stroke depression) zjistila nejvyšší redukce u psychopatologických škál u paroxetinu, jež byl i velmi dobře tolerován.
- U retardované formy deprese starších nemocných (bez přítomnosti úzkosti) byl zjištěn dobrý efekt noradrenergního antidepresiva reboxetinu.

Farmakoterapie psychotických epizod

- Léčba psychotických epizod opět závisí na jejich původu.
 - Psychotické příznaky mohou vzniknout z důvodu medikace, což může být případ dopaminergních léčiv využívaných (nejen) u Parkinsonovy choroby.
 - Nově lze u psychotických příznaků tohoto původu použít inverzního agonisty 5-HT_{2A} receptoru pimavanserinu.

Farmakoterapie psychotických epizod

- U psychotických příznaků se dle etiologie volí obvykle atypická antipsychotika (kvetiapin, olanzapin, risperidon, u komorbidní epilepsie risperidon) nebo melperon.
 - Melperon (BURONIL) je klasické neuroleptikum s později zjištěným atypickým profilem, jež se s výhodou užívá u stavů agitovanosti a zmatenosti u pacientů s demencí (antideliriózní účinek).
- Mírnější antipsychotický účinek má tiaprid, jež lze podávat i v kapkách.
- Propojení psychiatrické medikace s možností provádění úkonů neurohebalitační léčby závisí obvykle na závěru psychiatrického konzilia.

Děkuji Vám za pozornost