

Moderní farmakoterapie Parkinsonovy nemoci

Kateřina Menšíková

Neurologická klinika LF UP a FN Olomouc

Léčba Parkinsonovy nemoci je v současnosti stále léčbou symptomatickou a její management je primárně zaměřen na kontrolu motorických projevů. Hlavním pilířem současné terapie zůstávají dopaminergní preparáty nahrazující působení chybějícího dopaminu. Významného pokroku bylo v posledních desetiletích dosaženo v možnostech terapie pokročilého stadia onemocnění pomocí intervenčních metod, jako je léčba pumpovými systémy a hluboká mozková stimulace. Důležitou součástí léčby je ovlivnění non-motorických symptomů, které významně ovlivňují kvalitu života pacientů. Nové léčebné strategie schopné ovlivnit rozvoj a progresi onemocnění, které jsou stále ve fázi preklinického a klinického výzkumu, zahrnují nejrůznější léčebné postupy s cílem ovlivnit tvorbu a agregaci patologických forem alfa-synukleinu a modifikovat šíření patologického procesu v mozku.

Klíčová slova: Parkinsonova nemoc, dopaminergní léčba, non-motorické příznaky, nové léčebné strategie.

Modern pharmacotherapy of Parkinson's disease

Despite intensive research, the current treatment of Parkinson's disease is still symptomatic treatment and its management is primarily aimed at controlling motor symptoms. Dopaminergic agents that replace the action of the missing dopamine remain the mainstay of current therapy. In recent decades, significant progress has been made in the treatment of advanced stage of disease using interventional methods such as treatment with pump systems and deep brain stimulation. An important part of the treatment is the influence of non-motor symptoms, which significantly affect the quality of life of patients. New treatment strategies capable to affect the development and progression of the disease, which are still in the preclinical and clinical research phase, include various treatment procedures with the aim to influence the formation and aggregation of pathological forms of alpha-synuclein and modify the spread of the pathological process in the brain.

Key words: Parkinson's disease, dopaminergic treatment, non-motor symptoms, new treatment strategies.

Úvod

Parkinsonova nemoc (PN) je neurodegenerativní onemocnění, jehož klinický obraz je charakterizován přítomností motorických a non-motorických příznaků. Motorické příznaky jsou důsledkem selektivní ztráty neuronů v substantia nigra pars compacta (SNpc) a zahrnují bradykinezi, rigiditu, klidový třes a posturální nestabilitu. Non-motorické projevy (NMS) zahrnují celou škálu příznaků, ke

kterým patří porucha chování v REM spánku, deprese, porucha čichu, ortostatická hypotenze, halucinace nebo kognitivní deficit. Za jejich rozvojem stojí poškození extranigrálních struktur a dalších neurotransmiterových systémů. Non-motorické příznaky se mohou manifestovat v kterékoliv fázi onemocnění. Některé z nich (poruchy chování v REM spánku, hyposomie, deprese nebo obstipace) předcházejí rozvoj klasické motorické symptomatiky

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

None.

Cit. zkr: *Klin Farmakol Farm.* 2024;38(2):60-66

<https://doi.org/10.36290/far.2024.009>

Článek přijat redakcí: 7. 5. 2024

Článek přijat k tisku: 26. 6. 2024

prof. MUDr. Kateřina Menšíková, Ph.D., MBA, FEAN
katerina.mensikova@fnol.cz

i desítky let a jsou považovány za prodromální nebo premotorické stadium onemocnění. K rozvoji dalších NMS, jako jsou halucinace nebo kognitivní dysfunkce, dochází později v průběhu onemocnění. Tyto NMS mohou být důsledkem progresse onemocnění samotného nebo se objevují jako vedlejší účinek dopaminergní léčby (1).

Za hlavní patogenetický mechanismus PN je v současnosti považováno hromadění patologicky konformovaného proteinu alfa-synukleinu v mozkové tkáni v podobě specifických intraneuronálních inkluzí, označovaných jako Lewyho tělíska a Lewyho neurity (2). Alfa-synuklein je neuronální protein, fyziologicky přítomný v mozku, jehož hlavní funkcí je regulace pohybu synaptických vezikul a následné uvolňování neurotransmiterů do synaptické štěrby. U PN a dalších onemocnění označovaných jako synukleinopatie dochází ke vzniku jeho nerozpustných forem, které se hromadí v mozkové tkáni a navozují řadu buněčných dysfunkcí, jejichž výsledkem je neurodegenerativní proces (3).

Vzdor intenzivnímu výzkumu neexistuje v současnosti žádná terapie, která by byla schopna ovlivnit rozvoj, průběh a progresi tohoto onemocnění. Léčba PN tak zůstává stále léčbou symptomatickou a její management je primárně zaměřen na kontrolu motorických projevů. Hlavním pilířem současné terapie zůstávají dopaminergní preparáty nahrazující působení chybějícího dopaminu. Významného pokroku bylo v posledních desetiletích dosaženo v možnostech terapie pokročilého stadia PN pomocí intervenčních metod, jako je hluboká mozková stimulace a léčba pumpovými systémy (4). Cílem tohoto sdělení je podat přehled o skupinách preparátů aktuálně používaných pro perorální léčbu motorických a non-motorických příznaků v časně fázi PN, o možnostech intervenční terapie pokročilého stadia onemocnění a hlavních cílech výzkumu směřovaného k vývoji preparátů s potenciálem modifikovat průběh onemocnění.

Léčba v časném stadiu Parkinsonovy nemoci

Motorické příznaky

Hlavními dopaminergními preparáty k ovlivnění motorických projevů v časně fá-

zi PN stále zůstávají levodopa a dopaminoví agonisté. Z nedopaminergních látek jsou v některých specifických situacích používány inhibitory monoaminoxidázy B (MAO-B), inhibitory katechol-O-metyltransferázy (COMT), anticholinergika nebo amantadin.

Levodopa

Levodopa (L-DOPA) stále představuje zlatý standard v terapii PN. Jedná se o prekurzor dopaminu, na rozdíl od kterého je aktivně transportována přes stěvní stěnu a bez problémů přestupuje přes hematoencefalickou bariéru. L-DOPA je podávána ve fixní kombinaci s periferním inhibitorem DOPA-dekarboxylázy (DDC) jako levodopa/karbidopa nebo levodopa/benserazid. Inhibitor DOPA-dekarboxylázy blokuje konverzi L-DOPA na dopamin již v krevním řečišti, čímž brání přeměně L-DOPA na dopamin před tím, než se dostane do mozku. Výsledkem je zvýšení dostupnosti L-DOPA v centrálním nervovém systému a zmírnění periferních nežádoucích účinků dopaminu. Nemetabolizovaný objem L-DOPA je následně v mozku konvertován na dopamin, který působí na dopaminergních receptorech (zejména třídy D2) jako náhrada za endogenní dopamin (Obr. 1) (5).

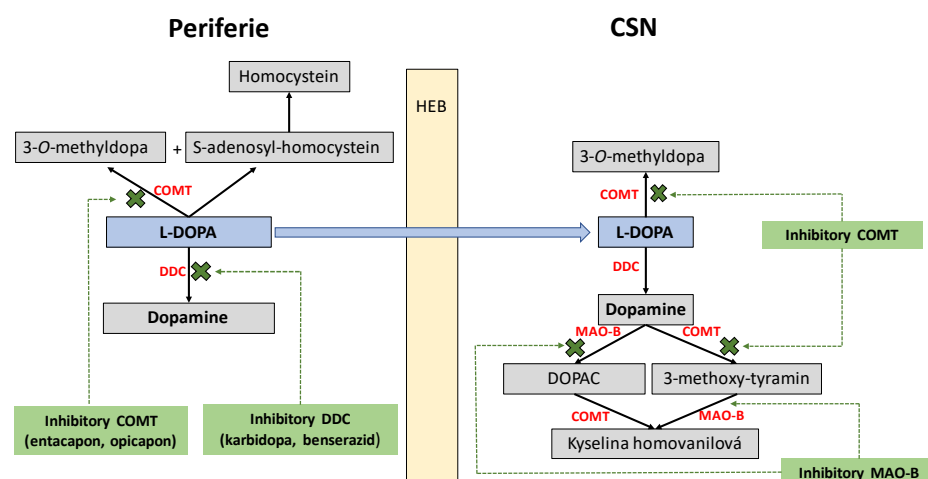
Léčba L-DOPA je standardně zahajována malými dávkami, které se postupně navyšují podle klinické odpovědi a tolerance. Většina pacientů vyžaduje 400–1 000 mg L-DOPA denně podávaných rozděleně do čtyř a více dávek. Klinický účinek L-DOPA se dostavuje

rychle a může trvat, zejména v časných stadiích onemocnění, několik hodin. S progresí onemocnění se doba trvání účinku L-DOPA zkracuje a je nezbytné zvýšení frekvence jejího podávání.

Přestože je léčba pomocí L-DOPA v ovlivnění motorických příznaků velmi účinná, je nevyhnutelně spojena s řadou vedlejších účinků. Většina z nich vyplývá z její přeměny na dopamin již na periférii pomocí již zmíněné DDC; jedná se především o nevolnost, zvracení a ortostatickou hypotenzi. U některých pacientů se lze setkat s neuropsychiatrickými projevy, jako jsou úzkosti nebo halucinace, které jsou důsledkem působení dopaminu v extranigralních oblastech mozku.

Nevyhnutelnou komplikací související s podáváním L-DOPA je rozvoj fluktuací hybnosti a choreiformních dyskinezi. Tyto projevy souvisí s dlouhodobým užíváním L-DOPA; k jejich rozvoji dochází u většiny pacientů v horizontu 3–5 let od zahájení léčby. Za hlavní faktor jejich rozvoje po považována „pulsatilitní“ stimulace dopaminových receptorů navozená systematickou perorální terapií L-DOPA. Důsledkem je habituace efektu L-DOPA a tzv. re-setting („přestavení“) dopaminových receptorů, což vede k rozvoji uvedených fluktuací a dyskinezi (6). Fáze onemocnění, kdy se objeví tyto hybné komplikace, je obecně označována jako pokročilé stadium PN; perorální podávání léků se stává problematickým, charakteristické je zužování terapeutického okna a nemožnost dosažení optimálního

Obr. 1. Periferní a centrální metabolismus L-DOPA a možnosti jeho ovlivnění



CSN – centrální nervový systém; COMT – katechol-O-metyltransferáza; DDC – DOPA – dekarboxyláza; HEB – hematoencefalická bariéra; MAO-B – monoaminoxidáza typu B; DOPAC – kyselina 3,4-dihydroxyfenylactová; L-DOPA – levodopa

hybného stavu pacienta jakoukoliv úpravou dávek nebo intervalů podávání léků. Řešením v těchto situacích jsou invazivní terapeutické postupy, jejichž hlavním cílem je zajištění kontinuální dopaminergní stimulace. O těchto alternativách léčby bude pojednáno později.

Agonisté dopaminu

Agonisté dopaminu (DA) jsou látky strukturou velmi podobné dopaminu, které stimulují aktivitu dopaminového systému přímo, vazbou na dopaminové receptory. V současné době je známo 5 typů dopaminových receptorů, klasifikovaných jako D1-like (subtypy D1 a D5) a D2-like (subtypy D2, D3 a D4). D2-like receptory jsou hojně zastoupeny ve striatu a jejich selektivní aktivace se ukázala být prospěšnou v ovlivnění motorických příznaků PN. Kromě stimulace D2 receptorů vykazují DA afinitu i k dalším monoaminergním receptorům, což je podkladem jejich dalších efektů a nežádoucích účinků.

Dopaminoví agonisté jsou pro kontrolu motorických příznaků PN obecně méně účinné ve srovnání s L-DOPA. Mohou být užitečnou terapií u mladších pacientů s mírnějšími motorickými projevy nebo u jedinců kteří netolerují L-DOPA. Biologický poločas a trvání účinku se u jednotlivých DA liší. V současnosti jsou používány výhradně non-ergotové deriváty, k nimž patří ropinirol, pramipexol, rotigotin a apomorfín. Od používání dříve oblíbených ergotových derivátů (bromocriptin, pergolid, cabergolin, lisurid) bylo z důvodu vysokého rizika rozvoje fibrotických komplikací zcela upuštěno.

Pramipexol je charakterizován vysoce selektivní afinitou k D2 receptorům a částečnou afinitou k receptorům D3. Jeho poločas je udáván mezi 8–12 hodinami. Je dobře účinný i v relativně nižších dávkách (1,5–5 mg), nejčastěji popisovanými nežádoucími účinky jsou ortostatická hypotenze a psychiatrické komplikace. Nejvýznamnějším rizikem, je pravděpodobně schopnost vyvolat syndrom náhlého usnutí (7).

Ropinirol je široce užívaným perorálním preparátem, který je vysoce selektivním agonistou D2 a D3 receptorů. Má poměrně dlouhý biologický poločas (až 18 hodin) a je dobře účinný i v nižších dávkách. Terapeutické dávky se většinou pohybují v rozmezí 9–24 mg denně. Z nejčastějších nežádoucích účinků jsou uvá-

děny psychiatrické komplikace a ortostatická hypotenze. Existence formy s prodlouženým uvolňováním umožňuje podávání celého denního terapeutického objemu v jedné dávce (7).

Rotigotin je silným agonistou receptorů D3 a slabším agonistou receptorů D2 s prodlouženým 24hodinovým uvolňováním, který je používán ve formě transdermální náplasti. Vyznačuje se dobrou snášenlivostí s minimem nežádoucích účinků, jejichž množství může narůstat, je-li denní dávka vyšší než 24 mg (7).

Apomorfín je velmi potentní a přímý agonista D1 a D2 receptorů. Jeho chemická struktura je velmi blízká struktuře endogenního dopaminu. Apomorfín je určen pro parenterální podání, protože je velmi rychle metabolizován v zažívacím traktu. Jeho nevýhodou je velmi krátký biologický poločas, udávaný mezi 50–70 minutami. Svůj význam má tak v podobě rescue s.c. injekcí ke zmírnění těžkých „off“ period a v podobě subkutánních infuzí u pacientů s pozdními motorickými komplikacemi (7).

Inhibitory monoaminoxidázy B (MAO-B)

Účinek této skupiny léků spočívá v inhibici monoaminoxidázy B (MAO-B), jednoho z enzymů zapojených do metabolismu dopaminu. Snížení aktivity tohoto enzymu vede ke zvýšení množství endogenního dopaminu (Obr. 1). Léčba inhibitory MAO-B zmírňuje motorické příznaky PN a podobně jako DA může být použita v počáteční fázi onemocnění s cílem oddálit potřebu léčby L-DOPA, a tím rozvoj motorických komplikací.

K aktuálně dostupným preparátům této lékové skupiny patří selegilin, rasagilin a safinamid. Lze je použít u pacientů v iniciální fázi onemocnění s lehkou motorickou symptomatikou, pro jejíž ovlivnění mohou být dostačující, nicméně léčba L-DOPA se v každém případě stane dříve či později nevyhnutelnou. Inhibitory MAO-B jsou všeobecně dobře snášeny; nejčastějším nežádoucím účinkem jsou gastrointestinální potíže. Z dalších vedlejších účinků se mohou objevit bolesti kloubů, deprese, únava, sucho v ústech, závratě, zmatenost, noční můry nebo halucinace.

Inhibitory catechol-O-methyltransferázy (COMT)

Catechol-O-methyltransferáza (COMT) je vedle DDC dalším enzymem podílejícím

se na metabolismu L-DOPA (Obr. 1). Přidání inhibitoru COMT k L-DOPA vede ke zvýšení její dostupnosti v mozku. Inhibitory COMT jsou vždy podávány společně s L-DOPA. Jejich přidání do terapie je jednou ze strategií léčby v případě progresu onemocnění s rozvojem tzv. „wearing-off“ fenoménu, což znamená zkracování doby trvání efektu jednotlivých dávek samostatně užívané L-DOPA. Inhibitory COMT jsou buď součástí kombinovaných preparátů levodopa/karbidopa/entacapon, nebo se podávají ve formě čistého entakapou či opikaponu. **Entakapon** působí jako inhibitor COMT pouze periferně a je podáván s každou dávkou L-DOPA. Jeho účinnost je vysoká, redukce dávky L-DOPA při podávání entacaponu bývá až 30–40%. Výhodou **opikaponu** je lepší farmakokinetický profil, který umožňuje jeho podávání v jedné denní dávce. Od používání dříve dostupného tolcaponu bylo upuštěno poté, co se v souvislosti s jeho užíváním objevilo několik případů těžké hepatotoxicity s fulminantním průběhem.

Anticholinergika

Anticholinergika představují skupinu léků používaných v léčbě motorických projevů PN, které působí prostřednictvím nedopaminergních mechanismů. Jedná se o antagonisty cholinergních receptorů, čímž snižují aktivitu neurotransmiteru acetylcholinu. Jejich použití vychází z předpokladu, že ztráta dopaminergních neuronů vede k narušení normální rovnováhy mezi dopaminem a acetylcholinem v mozku; anticholinergní léky tak mohou vést k obnově a udržení rovnováhy mezi těmito dvěma neurotransmitery. Přestože je jejich role v této indikaci omezená a jsou předepisovány velmi zřídka, mohou být přínosné zejména v ovlivnění třesu u PN; svou úlohu tak mohou splnit zejména u mladších pacientů s dominujícím třesem. U starších osob a u pacientů s kognitivní dysfunkcí nejsou doporučovány s ohledem na vysoké riziko rozvoje zmatenosti.

Amantadin

Amantadin je antagonistou N-methyl-D aspartát (NMDA) receptorů a je schválen i pro léčbu PN. Blokádou glutamatergní aktivity může vést ke snížení L-DOPA indukovaných dyskinezií. Obecně je dobře snášen, z nežá-

doucích účinků se mohou objevit halucinace, zmatenost, otoky dolních končetin nebo rozmazané vidění.

Non-motorické příznaky Parkinsonovy nemoci

Při managementu léčby non-motorických příznaků PN je nutné rozlišit, zda je daný příznak ovlivnitelný dopaminergní léčbou, zda se jedná o její vedlejší účinek, nebo zda se jí ovlivnit nedá. Pokud jde o příznak ovlivnitelný dopaminergní terapií, pak je léčebnou strategií její úprava. V případě, že jde o vedlejší účinek dopaminergní léčby, který není možné ovlivnit jiným způsobem, je na místě zvážení výměny preparátu za méně rizikový. Pokud se jedná o příznaky, které nelze ovlivnit modifikací dopaminergní léčby, používají se preparáty z jiných farmakologických skupin, např. antidepresiva, anxiolytika, hypnotika, antipsychotika nebo preparáty ovlivňující ortostatickou hypotenzi. Přehled nejčastějších non-motorických projevů a léčebných postupů doporučených k jejich ovlivnění je uveden v tabulce č. 1 (8). Některé z uvedených lékových skupin a preparátů je potřeba indikovat s opatrností vzhledem k možnosti interakcí s antiparkinsoniky (9, 10). Patrně nejčastějším non-motorickým projevem, s nímž se u pacientů s PN potýkáme, je deprese. V této souvislosti se dříve hodně mluvilo o riziku serotoninového syndromu při kombinovaném užívání SSRI a iMAO. Podle recentních údajů lze tyto dvě skupiny kombinovat za předpokladu, že nejsou překročeny doporučené dávky a dávka SSRI se udržuje na spodní hranici terapeutického rozmezí (11). Dále je nutno mít na paměti, že některá antidepresiva mohou vést v ojedinělých případech k rozvoji psychotické symptomatiky (12–15).

Z dalších interagujících preparátů je potřeba zmínit antipsychotika, která svým antagonistickým efektem na D2 receptory vyvolávají, případně zhoršují již přítomnou extrapyramidovou symptomatiku (9, 10). V praxi jsou k ovlivnění psychotické symptomatiky u pacientů s PN doporučovány tři preparáty (quetiapin, klopazapin a risperidon), které mají nejnižší potenciál zhoršení parkinsonských projevů díky jejich multireceptorovému účinku. Nejčastěji je používán quetiapin s nejslabšími extrapyramidovými účinky, které jsou

Tab. 1. Přehled terapeutických možností k ovlivnění non-motorických příznaků Parkinsonovy nemoci; převzato ze Seppi et al. 2019 (8)

Non-motorický příznak	Léková skupina	Doporučené preparáty
Deprese a úzkost	SSRI/SNRI	venlafaxin, citalopram, sertralin, fluoxetin, paroxetin
	tricyklická antidepresiva	amitriptylin, desipramin, nortriptylin
	dopaminová agonisté	pramipexol
	nefarmakologické postupy	KBT
Nevolnost, zvracení asociované s dopaminergní léčbou	prokinetika	domperidon
Demence	inhibitory acetylcholinesterázy	rivastigmin, donepezil, galantamin
Psychotické příznaky	atypická antipsychotika	kvetiapin, klopazapin, risperidon, pimavanserin
Ortostatická hypotenze	adrenergika	midodrine, droxidopa
	mineralokortikoidy	fludrokortizon
Frekventní močení, močová urgence a inkontinence	urologika – močová spasmolytika	solifenacin, mirabegron
Erektivní dysfunkce	urologika	sildenafil
Obstipace	antidiarhoické mikroorganismy	probiotika
	laxativa	lubiproston, macrogol
Nespavost	dopaminová agonisté	rotigotin
	hypnotika	zolpidem, eszopiklon, melatonin
Nadměrná denní spavost	psychoaktivní látky	modafinil
Poruchy chování v REM spánku (42)	hypnotika	melatonin
	antiepiletika	klonazepam
Poruchy kontroly impulsů	nefarmakologické intervence	KBT
Nadměrné slinění	periferní myorelaxacia	botulotoxin A, B

připisovány antagonismu s vyšší selektivitou k 5-HT oproti D2 receptorům. Méně častěji pak klopazapin, který má slabý antagonistický účinek na dopaminových receptorech D1, D2, D3 a D5, silně blokuje dopaminové receptory D4. Jeho hlavní nevýhodou je riziko rozvoje granulocytopenie až agranulocytózy, pro což jsou nezbytné pravidelné kontroly krevního obrazu. Risperidon, ačkoliv je velmi silným D2 antagonistou, jeho vyvážený centrální serotoninový a dopaminový antagonismus snižuje pohotovost k nežádoucí extrapyramidové symptomatologii. Ideálním preparátem k ovlivnění psychotických příznaků u PN by byl pimavanserin, který není antagonistou dopaminových receptorů a nevede tak k rozvoji extrapyramidové symptomatiky; tento preparát není bohužel v ČR registrován. Antipsychotikem, kterému bychom se měli u pacientů s PN zásadně vyhnout, je často předepisovaný tiapridal, jehož podání i v malých dávkách může mít pro pacienty fatální následky (9, 16).

K předcházení nevolnosti a zvracení asociovaných s dopaminergní léčbou je používán domperidon. Tento preparát je jediným antiemetikem, které není antagonistou D2

receptorů a nemá tak jinou alternativu. Jeho hlavní nevýhodou je cena. V ČR nemá úhradu a pacienta při standardním dávkování 3 × 2 tablety denně vyjde na cca 2 000 Kč za tři měsíce. U většiny pacientů je domperidon nezbytný při zahajování dopaminergní léčby, s odstupem je možné začít jeho dávku postupně snižovat a případně jej zcela vysadit.

Terapie pokročilého stadia Parkinsonovy nemoci

Pokročilé stadium PN je charakterizováno přítomností motorických fluktuací a dyskinezí, kdy jakoukoliv manipulací s perorální dopaminergní léčbou není možné dosáhnout optimálního hybného stavu. K ovlivnění motorických a částečně i non-motorických příznaků jsou v této fázi onemocnění používány invazivní léčebné postupy, které zahrnují léčbu pumpovými (infuzními) systémy a léčbu hlubokou mozkovou stimulací. Hlavním úkolem těchto léčebných modalit je zajištění kontinuální dopaminergní stimulace a v případě pumpových systémů i alternativního způsobu podávání dopaminergních látek, jejichž resorpce je, z důvodu zpomaleného vyprazdňování žaludku a snížené motility

zažívacího traktu, při perorálním podávání výrazně omezena. Všechny způsoby terapie mají v podstatě srovnatelný klinický efekt ve smyslu redukce „off“ stavů a dyskinezi (17).

Pumpové systémy

Pumpové systémy zajišťují kontinuální podávání dopaminergních preparátů cestou podkožních nebo intrajejunálních infuzí. Z dostupných léčebných alternativ jsou v současnosti rutinně používány kontinuální subkutánní infuze apomorfínu a kontinuální intrajejunální infuze buď samotné levodopy/karbidopy tj. LCIG (levodopa/carbidopa intestinal gel) nebo v kombinaci s entacaponem tj. LECIG (levodopa/entacapon/carbidopa intestinal gel). Zcela recentně je do klinické praxe v ČR zaváděna léčba kontinuálními subkutánními infuzemi obsahujícími kombinaci foslevodopa/foskarbidopa, které jsou určeny pro 24hodinové podávání (Obr. 2).

Kontinuální subkutánní infuze apomorfínu

Apomorfín je vysoce lipofilní, krátce působící dopaminový agonista, se strukturou velmi blízkou endogennímu dopaminu a s vysokou afinitou k D1 a D2 receptorům. Apomorfín lze podávat ve formě tzv. „rescue“ injekcí, tento způsob léčby ale nebyl dosud v ČR zaveden, jelikož se nepodařilo vyjednat podmínky pro úhradu preparátu. V podobě kontinuální podkožní infuze představuje efektivní terapii všech typů motorických fluktuací a L-DOPA navozených dyskinezi (18–21). Apomorfínová infuze představuje minimálně invazivní metodu spočívající v kontinuálním podávání apomorfínu do podkoží na břiše prostřednictvím speciální přenosné pumpy. Infuze je aplikována po dobu 12–16 hodin v průběhu bdělého dne; pouze výjimečně může trvat 24 hodin (Obr. 2). Denní dávka apomorfínu se pohybuje většinou v rozmezí 40–100 mg. Léčba probíhá buď v podobě monoterapie, nebo se doplňuje malou dávkou L-DOPA. Na noc se infuze odpojuje a noční interval se překlenuje pomocí tzv. „bedtime“ dávky L-DOPA (22). Pozitivní účinek apomorfínu lze pozorovat i v některých doménách non-motorických příznaků PN, zahrnujících náladu, kognici, halucinace, poruchy spánku, zácpu a poruchy polykání, jak ukázala recentní stu-

die srovnávající všechny tři léčebné možnosti pokročilé PN (17). Apomorfín dokáže ovlivnit i příznaky jinými způsoby léčby neovlivnitelné, jako je kamptokormie; mimovolní flexe trupu, k jejímuž rozvoji dochází typicky během stoje, sedu nebo chůze a mizí v poloze na zádech (23). K nejčastějším vedlejším účinkům apomorfínové infuze patří tvorba podkožních rezistencí, kterým lze předcházet dostatečnou hygienou a pravidelným promasírováním kůže na břiše, střídáním místa vpichu a dodržováním správné techniky zavádění infuzní jehly, v těžších případech lze využít aplikace ultrazvuku (24). Další nežádoucí účinky jsou srovnatelné s jinými dopaminovými agonisty; nejčastěji se jedná o nadměrnou denní spavost, ortostatickou hypotenzi, nevolnost nebo rozvoj halucinací. Apomorfínová podkožní infuze tak představuje efektivní, bezpečnou, nejméně invazivní a většinou dobře snášenou léčbu pokročilého stadia PN. Vzhledem k minimální invazivitě je tento léčebný přístup často využíván jako překlenovací léčba u pacientů čekajících na DBS.

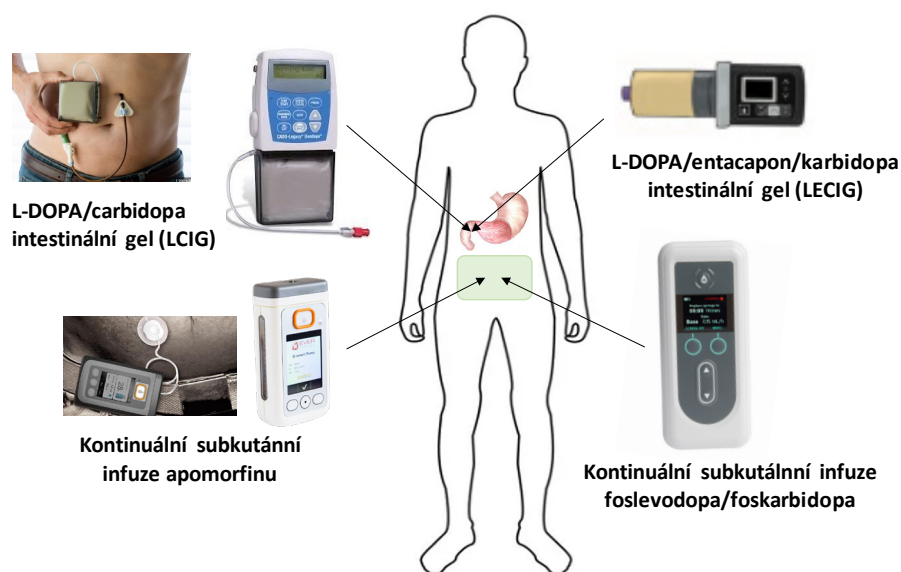
Kontinuální intrajejunální infuze LCIG

Kontinuální intrajejunální infuze LCIG (levodopa/karbidopa intestinal gel) spočívá v kontinuálním podávání koncentrovaného gelu s obsahem levodopy a karbidopy (20/5 mg v 1 ml) obvykle po dobu 12–16 hodin během dne. K aplikaci se používá přenosná pumpa, která je spojena se speciálním katé-

trem zavedeným cestou perkutánní endoskopické gastrostomie (PEG-J) do horního jejunum (Obr. 2).

Terapie LCIG byla do klinické praxe uvedena zhruba na konci předminulé dekády a dnes je rutinním způsobem léčby pokročilého stadia PN (25). EMEA byla tato léčba schválena roku 2004 a od té doby byla opakovaně prokázána její účinnost a bezpečnost. Ve velké multicentrické studii provedené v letech 2010–2015, do které bylo zařazeno 375 pacientů sledovaných 24 měsíců, byl posuzován vliv na motorické i non-motorické příznaky, kvalitu života a bezpečnost léčby (25). V souvislosti s léčbou LCIG došlo k redukci „off“ stavů až o 50 % a zkrácení doby „on“ stavů se současnými obtěžujícími dyskinezemi asi o 25 %. Došlo také ke snížení doby trvání a tíže dyskinezi (26). Podle výsledků dalších studií dochází také k prodloužení „on“ stavů bez obtěžujících dyskinezi (27). Léčba pomocí LCIG má vliv také na non-motorické příznaky PN, zejména v oblasti kardiovaskulárních funkcí, kognitivních a gastrointestinálních funkcí, bylo popsáno také zmírnění bolestí, snížení únavy a zlepšení spánku, což jsou důležité faktory ovlivňující kvalitu života pacientů (25). Mezi nejčastější komplikace léčby LCIG patří ty, jež jsou spojeny se zavedením perkutánní gastro-jejunostomie (PEG-J), jako jsou granulace tkáň v okolí PEG-J, prosakování nebo lokální zánět v oblasti gastrostomie; dále se mohou objevit technické problémy s vlastním

Obr. 2. Infuzní systémy používané v léčbě pokročilého stadia Parkinsonovy nemoci



LCIG – levodopa/carbidopa intestinal gel; LECIG – levodopa/entacapon/carbidopa intestinal gel

pumpovým systémem, například obstrukce nebo dislokace vnitřního katétru (25, 28). Nepříjemnou komplikací při léčbě LCIG je rozvoj polyneuropatie (29).

Kontinuální intrajejunální infuze LECIG

Intestinální gel obsahující levodopu, karbidopu a entacapon byl vyvinut v reakci na poměrně vysoké riziko rozvoje polyneuropatie u pacientů léčených LCIG (29). Podkladem této poměrně závažné komplikace je podávání vysokých dávek L-DOPA a způsob jejího metabolismu v periferních tkáních (Obr. 2). L-DOPA je v periferních tkáních metabolizována dvěma cestami; dekarboxylací a methylací. Dekarboxylace L-DOPA na dopamin je katalyzována DDC, pro jejíž inhibici je k levodopě přidávána karbidopa. Methylovaná L-DOPA je degradována pomocí enzymu COMT na 3-O-methyldopu a S-adenosyl-homocystein, který je následně metabolizován na homocystein. Tato metabolická cesta má za následek snížení účinné hladiny L-DOPA v mozku a současně zvýšení koncentrace homocysteinu v plazmě. Zvýšená hladina homocysteinu může být spojena s rozvojem polyneuropatie. Inhibice dekarboxylace navíc posouvá metabolismus L-DOPA k methylaci, čímž se množství homocysteinu dále zvyšuje (Obr. 1). Přidání inhibitoru COMT (entacapon) tak má ve srovnání se standardní infuzí LCIG několik pozitivních aspektů. Prvním je zvýšení biologické dostupnosti L-DOPA, a tím umožnění podávání jejich celkově nižších dávek pro dosažení terapeuticky účinné plazmatické koncentrace. Dalším je současné snížení tvorby homocysteinu, a tím rizika rozvoje polyneuropatie. Nespornou výhodou tohoto způsobu léčby je možnost podávání menšího objemu intestinálního gelu, což umožnilo vývoj menší a podstatně lehčí pumpy, ve srovnání s původní infuzní pumpou LCIG, která je pacienty lépe tolerována (Obr. 2).

Subkutánní infuze foslevodopa/foskarbidopa

Jedná se o novou ve vodě rozpustnou formu obsahující prekurzory levodopy a karbidopy v podobě jejich fosforylovaných forem, která může být podávána subkutánně po dobu až 24 hodin denně (Obr. 2). Po podání jsou foslevodopa/foskarbidopa rychle konver-

továny na levodopu/karbidopu působením alkalických fosfatáz a ve velmi krátké době dochází k dosažení a udržení stabilní terapeutické plazmatické koncentrace. Tyto vysoce rozpustné fosforylované formy umožňují při téměř fyziologickém pH podávání koncentrovaného roztoku léčiva v subkutánní formě, aniž by způsobovaly významnější iritaci pokožky (30). V klinických hodnoceních vykazovala subkutánní infuze foslevodopa/foskarbidopa profil účinnosti i farmakokinetický profil hladiny L-DOPA, který byl srovnatelný s intrajejunálním podáváním LCIG (30–32). Nežádoucí účinky hodnocené v dosud provedených klinických hodnoceních byly srovnatelné se skupinami užívajícími perorální tabletovou formu levodopa/karbidopa nebo léčených LCIG, s výjimkou častějších reakcí v místě vpichu infuzní jehly u subkutánní formy (32). Hlavní výhodou této léčebné alternativy, na rozdíl od předchozích, je možnost 24hodinového podávání léčiva, od čehož očekáváme možnost kontroly zejména nočních akinezií, které jsou jedním z faktorů významně limitujících kvalitu spánku pacientů s PN (33).

Hluboká mozková stimulace

Hluboká mozková stimulace DBS není farmakologickým postupem. Jelikož představuje srovnatelnou alternativu léčby pumpovými systémy, je zde uvedena pro úplnost. Jedná se o již řadu let zavedenou elektromodulační metodu používanou pro léčbu pokročilého stadia PN, třesu a dystonie. Nejčastějším cílem stimulace u PN je subtalamické jádro (STN), méně často se využívá globus pallidus internus nebo nucleus ventralis intermedius thalami (34, 35). Přestože je DBS metodou určenou pro léčbu pokročilého stadia PN, její indikace se v posledních letech posouvá už do středně pokročilých fází onemocnění (36). Od zavedení této metody do praxe došlo k řadě technologických pokroků, od využívání operační techniky bez nutnosti použití stereotaktického rámu, jež umožňuje zkrácení operačního času a poskytuje pacientovi větší komfort po dobu operace, která většinou probíhá jen v lokální anestezii (37), přes používání směrovatelných elektrod, které zlepšují účinnost stimulace a snižují riziko vedlejších účinků, až po používání stimulátorů s dobíjecími bateriemi či stimulátorů kompatibilních

s magnetickou rezonancí. Další inovaci představuje např. adaptivní stimulace využívající technologii umožňující současně se stimulací snímat a zaznamenávat mozkovou aktivitu a optimalizovat klinický efektu DBS nebo možnost programování na dálku (38).

Léčebné strategie s potenciálem ovlivnit rozvoj a progresi Parkinsonovy nemoci

Navzdory intenzivnímu preklinickému a klinickému výzkumu není v současnosti k dispozici žádná léčba schopná ovlivnit rozvoj nebo progresi PN. Pokrok ve výzkumu přinesl řadu nových poznatků o buněčných mechanismech zapojených do patogeneze onemocnění a bylo navrženo několik terapeutických cílů. Podle nedávného přehledu z roku 2020 bylo v databázi ClinicalTrials.gov registrováno 145 aktivních klinických hodnocení antiparkinsonských léků. Z toho bylo 57 (39 %) považováno za kandidátní molekuly schopné modifikovat průběh PN; z těchto bylo 24 (42 %) ve fázi 1, 30 (53 %) ve fázi 2 a pouze 3 (5 %) ve fázi 3 (39). Nové léčebné strategie zaměřené na modifikaci průběhu onemocnění používají ve farmakologickém výzkumu zahrnují aktivní a pasivní imunoterapeutické přístupy s cílem ovlivnit tvorbu a agregaci patologických forem alfa-synukleinu a modifikovat šíření patologického procesu v mozku. Testovány jsou rovněž aktuálně dostupné léky, původně vyvinuté pro jiné indikace, u kterých se předpokládá jejich potenciál modifikace průběhu PN, jako jsou antioxidanty, blokátory vápníkových kanálů, protizánětlivé léky, agonisté GLP-1 (glucagon-like peptide) receptorů nebo inhibitory tyrosinkinázy cAbl. Úskalí úspěšného farmakologického výzkumu je několik, z nich za patrně nejdůležitější lze označit špatné časování terapie a design klinických studií s neadekvátní monitorací biologického efektu terapeutických intervencí v důsledku absence spolehlivých biomarkerů schopných monitorovat míru neurodegenerativního poškození (40, 41).

Shrnutí

Léčba PN zůstává i v současnosti stále léčbou symptomatickou. Jejím hlavním úkolem je obnovit dopaminergní aktivitu ve striatu a zlepšit motorické příznaky tohoto onemoc-

nění. Zlatým standardem v terapii PN zůstává, i přes své nežádoucí účinky, stále L-DOPA. Farmakologické možnosti ovlivnění non-motorických projevů onemocnění jsou stále poměrně omezené. Významného rozvoje a pokroku bylo dosaženo v možnostech léčby pokročilého stadia PN. Obecně neexistuje žádný standardní

terapeutický režim pro PN, léčba každého pacienta je individuální, s ohledem na fázi onemocnění, závažnost příznaků, vedlejší účinky a osobní priority. V současné době není k dispozici žádná terapie schopná zastavit, zpomalit nebo modifikovat průběh onemocnění. Ve fázi výzkumu je řada terapeutických strategií s cí-

lem ovlivnit nejrůznější buněčné mechanismy zapojené v alfa-synukleinové patologii, která je považovaná za hnací sílu neurodegenerace. Tyto léky představují naději, že v krátkodobé až střednědobé budoucnosti bude vyvinuto terapeutické agens s potenciálem modifikovat průběh onemocnění.

LITERATURA

1. Balestrino R, et al. Parkinson disease. *Eur J Neurol* 2020; 27(1):27-42.
2. Spillantini MG, et al. α -Synuclein in Lewy Bodies. *Nature* 1997;388:839-840.
3. Calabresi P, et al. Alpha-synuclein in Parkinson's disease and other synucleinopathies: from overt neurodegeneration back to early synaptic dysfunction. *Cell Death Dis* 2023;14:176.
4. Pardo-Moreno T, et al. Current Treatments and New Tentative Therapies for Parkinson's Disease. *Pharmaceutics* 2023; 15(3):770.
5. Hornykiewicz O. L-DOPA: from a biologically inactive amino acid to a successful therapeutic agent. *Amino Acids* 2002; 23:65-70.
6. Obeso JA, et al. The origin of motor fluctuation in Parkinson's disease: importance of dopaminergic innervation and basal ganglia circuits. *Neurology* 2004;62:17-30.
7. Kaňovský P, et al. Farmakoterapie pokročilého Parkinsonovy nemoci ve světle doporučených postupů. *Neurol Praxi* 2010;11(4):244-249.
8. Seppi K, et al. Update on treatments for nonmotor symptoms of Parkinson's disease-an evidence-based medicine review: Treatment of the Nonmotor Symptoms in PD. *Mov Disord* 2019;34(2):180-198.
9. Prokeš M, et al. Antiparkinsonika, psychické poruchy u pacientů s Parkinsonovou nemocí a lékové interakce. *Klin Farmakol Farm* 2018;32(2):13-19.
10. Sliva J. Lékové interakce antiepileptik a antiparkinsonik. *Neurol Praxi* 2010;11(2).
11. Aboukarr A, et al. Interaction between Monoamine Oxidase B Inhibitors and Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. *Can J Hosp Pharm*. 2018;71(3):196-207.
12. Freijzer PL, Brenminkmeijer JH. Hallucinations caused by paroxetine taken together with a levodopa-carbidopa preparation. *Ned Tijdschr Geneesk* 2002;146(12):574-575.
13. Norman C, Hesslinger B, Frauenknecht S, et al. Psychosis during chronic levodopa therapy triggered by the new antidepressive drug mirtazapine. *Pharmacopsychiatry* 1997; 30:263-265.
14. Edwards M. Adverse interaction of levodopa with tricyclic antidepressants. *Practitioner* 1982;226:1447-1449.
15. Marsh L. Depression in Parkinson's disease: current knowledge. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2013;13(12):409.
16. Lees AJ, et al. Tiapride in levodopa-induced involuntary movements. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1979;42:380-383.
17. Dafsari HS, et al. Subthalamic stimulation, apomorphine, and levodopa infusion in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2019;34:353-365.
18. Kanovsky P, et al. Levodopa-induced dyskinesias and continuous subcutaneous infusions of apomorphine: results of a two-year, prospective follow-up. *Mov Disord* 2002;17:188-1891.
19. Katzenschlager R, et al. Apomorphine subcutaneous infusion in patients with Parkinson's disease with persistent motor fluctuations (TOLEDO): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2018; 17(9):749-759.
20. Katzenschlager R, et al. Long-term safety and efficacy of apomorphine infusion in Parkinson's disease patients with persistent motor fluctuations: Results of the open-label phase of the TOLEDO study. *Parkinsonism Relat Disord* 2021;83:79-85.
21. Henriksen T, et al. Practical use of apomorphine infusion in Parkinson's disease: lessons from the TOLEDO study and clinical experience. *J Neural Transm* 2023;130: 1475-1484.
22. Menšíková K, et al. Současný stav farmakoterapie extrapyramidových onemocnění. *Neurol Praxi* 2021;22(3):183-193.
23. Menšíková K, et al. The long-term effect of continuous subcutaneous apomorphine infusions on camptocormia in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2020;75:14-16.
24. Poltawski L, et al. Ultrasound treatment of cutaneous side-effects of infused apomorphine: a randomized controlled pilot study. *Mov Disord* 2009;24:115-118.
25. Antonini A, et al. Levodopa-carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's: Final results of the GLORIA registry. *Parkinsonism Relat Disord* 2017;45:13-20.
26. Poewe W, et al. Levodopa-carbidopa intestinal gel in a subgroup of patients with dyskinesia at baseline from the GLORIA Registry. *Neurodegener Dis Manag* 2019;9:39-46.
27. Wirdefeldt K, et al. Levodopa-carbidopa intestinal gel in patients with Parkinson's disease: a systematic review. *CNS Drugs* 2016;30:381-404.
28. Blaise AS, et al. Safety and effectiveness of levodopa-carbidopa intestinal gel for advanced Parkinson's disease: A large single-center study. *Rev Neurol (Paris)* 2020;176:268-276.
29. Amande K, et al. Polyneuropathy monitoring in Parkinson's disease patients treated with levodopa/carbidopa intestinal gel. *Brain Behav* 2021;11:e2408.
30. Rosebraugh M, et al. Foslevodopa/Foscarbidopa: A New Subcutaneous Treatment for Parkinson's Disease. *Ann Neurol*. 2021;90(1):52-61.
31. Rosebraugh M, et al. Foslevodopa/foscarbidopa is well tolerated and maintains stable levodopa and carbidopa exposure following subcutaneous infusion. *J Parkinsons Dis* 2021;11(4):16951702.b.
32. Rosebraugh M, et al. Foslevodopa/foscarbidopa subcutaneous infusion maintains equivalent levodopa exposure to levodopa-carbidopa intestinal gel delivered to the jejunum. *Parkinsonism Relat Disord* 2022;97:68-72.
33. Baláž M, et al. Subkutánní forma levodopy – nová intervenční terapie Parkinsonovy nemoci. *Neurol. Praxi* 2023; 24(3):223-226.
34. Krack P, et al. Deep Brain Stimulation in Movement Disorders: From Experimental Surgery to Evidence-Based Therapy. *Mov Disord* 2019;34:1795-1810.
35. Baláž M. Hluboká mozková stimulace u Parkinsonovy nemoci. *Neurol Praxi* 2013;14:229-231.
36. Schüpbach WM, et al. EARLYSTIM Study Group. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *N Engl J Med* 2013;368:610-622.
37. Krahulík D, et al. O-Arm Navigated Frameless and Fiducial-Less Deep Brain Stimulation. *Brain Sci* 2020;10:683.
38. Habets JGV, Heijmans M, Kuijff ML, et al. An update on adaptive deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2018;33:1834-184.
39. McFarthing K, et al. Parkinson's Disease Drug Therapies in the Clinical Trial Pipeline. *J Parkinsons Dis* 2020;10:757-774.
40. Hung AY, et al. Approaches to Disease Modification for Parkinson's Disease: Clinical Trials and Lessons Learned. *Neurotherapeutics* 2020;17:1393-1405.
41. Vijaratnam N, et al. Progress towards therapies for disease modification in Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2021; 20(7):559-571.
42. Šonka K. Porucha chování v REM spánku. *Neurol. pro praxi*. 2008;9(5):297-299.