

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-